

Aus der Klinik für Neurologie  
Geschäftsführender Direktor:  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität  
Marburg

**Etablierung und Anwendung  
nichtlinearer Methoden zur  
Charakterisierung pathologischer  
neuronaler Aktivität**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des  
Doktorgrades der Naturwissenschaften  
Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg

vorgelegt von

*Immo Weber  
aus Magdeburg*

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg am: 19.07.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan:** Herr Prof. Dr. H. Schäfer

**Referent:** Herr Prof. Dr. L. Timmermann

**Korreferent:** Herr Prof. Dr. F. Bremmer

*Meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.*

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	X
TABELLENVERZEICHNIS .....	XII
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. DAS NICHTLINEARE GEHIRN .....	1
1.2. INFORMATIONSVARBEITUNG IM GEHIRN .....	4
1.3. ETABLIERUNG NICHTLINEARER METHODEN .....	4
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>9</b>
2.1. PHASENRAUM .....	9
2.2. INFORMATIONSTHEORIE.....	12
2.2.1. Entropie .....	12
2.2.2. Transinformation .....	14
2.2.3. Aktive Informationsspeicherung .....	16
2.2.4. Transfer Entropie .....	16
2.3. REKURRENZANALYSE .....	18
2.4. NICHTLINEARE DYNAMIK.....	19
2.4.1. Methoden der nichtlinearen Dynamik .....	19
2.4.2. Falsche nächste Nachbarn .....	20
2.4.3. Ragwitz-Kriterium.....	21
2.4.4. Korrelationsdimension .....	22
2.4.5. Lyapunov-Exponent .....	24
2.4.6. Instabile periodische Orbits .....	25
2.4.7. Surrogat-Test auf Nichtlinearität.....	26
2.5. MATHEMATISCHE MODELLE UND VERTEILUNGEN .....	29
2.5.1. Lorenz-System.....	29
2.5.2. Logistische Gleichung .....	29
2.5.3. Gauß-Verteilungen .....	30
2.6. ELEKTROPHYSIOLOGIE.....	31
2.6.1. Lokale Feldpotentiale.....	31
2.6.2. Elektromyographie .....	32
<b>3. ZEITLICH- UND RÄUMLICH- AUFGELÖSTE REKURRENZ-PERIODEN-ANALYSE .....</b>	<b>34</b>
3.1. MOTIVATION.....	34

3.2.	REKURRENZ-PERIODEN-DICHTE.....	35
3.3.	SREPA UND TREPA.....	36
<b>4.</b>	<b>NOLITIA- EINE TOOLBOX FÜR NICHTLINEARE ZEITREIHENANALYSE .....</b>	<b>40</b>
4.1.	DESIGN DER TOOLBOX.....	40
4.2.	GUI.....	43
4.3.	BATCH-EDITOR .....	43
4.4.	PLOTTING-TOOL.....	44
4.5.	PERSONALISIERTE SKRIPTE.....	45
4.6.	IMPLEMENTIERUNG .....	46
4.7.	VALIDIERUNG .....	47
4.7.1.	<i>Lorenz-System.....</i>	<i>47</i>
4.7.2.	<i>Logistische Gleichung .....</i>	<i>50</i>
4.7.3.	<i>Gauß-Verteilungen .....</i>	<i>51</i>
4.7.4.	<i>Beispielhafte Anwendung bei Patienten-Daten.....</i>	<i>52</i>
<b>5.</b>	<b>DER EINFLUSS ELEKTROPHYSIOLOGISCHER VORVERARBEITUNG AUF TRANSFER ENTROPIE .....</b>	<b>58</b>
5.1.	MOTIVATION.....	58
5.2.	STUDIENDESIGN .....	59
5.2.1.	<i>Modelle.....</i>	<i>59</i>
5.2.2.	<i>Vorverarbeitungsprozeduren.....</i>	<i>67</i>
5.2.3.	<i>Statistik.....</i>	<i>70</i>
5.3.	ERGEBNISSE .....	71
5.3.1.	<i>Kus-Modell.....</i>	<i>71</i>
5.3.2.	<i>CLMM .....</i>	<i>74</i>
5.3.3.	<i>CSEM.....</i>	<i>77</i>
<b>6.</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG SUBTHALAMISCHER INFORMATIONSVERARBEITUNG BEI PARKINSON ....</b>	<b>80</b>
6.1.	MOTIVATION.....	80
6.2.	STUDIENDESIGN .....	82
6.2.1.	<i>Patienten .....</i>	<i>82</i>
6.2.2.	<i>Datenaufzeichnung und Vorverarbeitung .....</i>	<i>83</i>
6.2.3.	<i>Methoden .....</i>	<i>84</i>
6.2.4.	<i>Statistik.....</i>	<i>85</i>
6.3.	ERGEBNISSE .....	86
6.3.1.	<i>Informationsgehalt elektrophysiologischer Aktivität.....</i>	<i>86</i>
6.3.2.	<i>Korrelation des Informationsgehalts mit klinischer Symptomatik.....</i>	<i>87</i>
6.3.3.	<i>Vergleich der Informationsspeicherung zwischen Konditionen und Messorten .....</i>	<i>88</i>
6.3.4.	<i>Direktionalität des Informationstransfers zwischen EMG und LFP.....</i>	<i>89</i>
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>91</b>

7.1.	IMPLEMENTIERUNG UND WEITERENTWICKLUNG VON METHODEN .....	91
7.2.	DER EINFLUSS VON VORVERARBEITUNG AUF TE .....	97
7.3.	SUBTHALAMISCHE INFORMATIONSVERARBEITUNG BEIM IPS .....	100
7.4.	LIMITATIONEN UND AUSBLICK .....	102
7.5.	FAZIT .....	103
<b>8.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>107</b>
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>110</b>
<b>11.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>125</b>
A.	ERGÄNZENDE ABBILDUNGEN .....	125
<i>a1.</i>	<i>Kapitel 5</i> .....	125
B.	ERGÄNZENDE TABELLEN .....	130
<i>b1.</i>	<i>Kapitel 4</i> .....	130
<i>b2.</i>	<i>Kapitel 6</i> .....	130
C.	LEBENS LAUF .....	141
D.	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER/-INNEN .....	144
E.	DANKSAGUNG .....	146
F.	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....	147

# Abkürzungsverzeichnis

6-OHDA	6-Hydroxydopamin
AIS	aktive Informationsspeicherung
bzw.	beziehungsweise
CLMM	Coupled Logistic Map Model
CSEM	Coupled Sigmoid Equation Model
Dec	Decimation, Heruntertaktung
d. h.	das heißt
EDC	Musculus extensor digitorum communis
EEG	Elektroenzephalographie
e. g.	Exempli Gratia
EMG	Elektromyographie
Ff	Filterfrequenz
FNDC	False Negative Direct Connections, falsch neg. direkte Verbindungen
FNIC	False Negative Indirect Connections, falsch neg. indirekte Verbindungen
FNN	falsche nächste Nachbarn
FP	falsch Positive
Fs	Sampling Frequency, Abtastrate
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
h	Hour, Stunde
HP	Hochpass
Hz	Hertz
i. d. R.	in der Regel

IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
ITZ	Informationstransmissionszeit
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LFP	Local Field Potential, lokales Feldpotential
LP	Low-Pass, Tiefpass
m	männlich
max	Maximum
mm	Millimeter
nats	Natural Unit, natürliche Einheit
NoLiTiA	Nonlinear Time Series Analysis, nichtlineare Zeitreihenanalyse
p	Probability, Wahrscheinlichkeit
s	Sekunden
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SNr	Substantia nigra pars reticulata
sog.	sogenannt
SREPA	Spatially Resolved Recurrence Period Analysis
SREPS	Spatially Resolved Recurrence Period Spectrum
STN	Nucleus subthalamicus
TE	Transfer Entropie
THS	Tiefe Hirnstimulation
TREPA	Time Resolved Recurrence Period Analysis
TREPS	Time Resolved Recurrence Period Spectrum
u. a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V	Volt
VIM	Nucleus ventralis intermedius



vs	versus
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
ZI	Zona incerta
z. T.	zum Teil

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung eines Pendels im Phasenraum.....	10
Abbildung 2: Messung eines Systems.....	10
Abbildung 3: Zusammenhang des individuellen Informationsgehalts.....	15
Abbildung 4: Verschiedene Rekurrenzplots.....	18
Abbildung 5: Generierung von Surrogatdaten.....	28
Abbildung 6: Ben-Gun Anordnung.....	32
Abbildung 7: Darstellung elektrophysiologischer Zeitreihen.....	33
Abbildung 8: Rekurrenzperiodenanalyse.....	39
Abbildung 9: Thematische Schwerpunkte der Toolbox.....	40
Abbildung 10: Analysestrategien der Toolbox.....	41
Abbildung 11: Nutzerinterfaces der Toolbox.....	42
Abbildung 12: Optimierung der Einbettungsparameter.....	48
Abbildung 13: Anwendung von Methoden aus der nichtlinearen Dynamik.....	49
Abbildung 14: Rekurrenzperiodenanalyse am Beispiel des Lorenz-Attraktors.....	50
Abbildung 15: Detektion instabiler periodischer Orbits.....	51
Abbildung 16: Validierung von Methoden aus der Informationstheorie.....	52
Abbildung 17: Phasenraumrekonstruktion des EMG-Signals.....	54
Abbildung 18: Analyse der EMG-Daten eines Parkinson-Patienten.....	55
Abbildung 19: Rekurrenzperiodenspektren der EMG-Daten eines IPS-Patienten.....	56
Abbildung 20: Kopplungsdiagramm des Kus-Modells.....	61
Abbildung 21: Kopplungsdiagramm des CLMM-Modells.....	62
Abbildung 22: Kopplungsfunktionen.....	64
Abbildung 23: Kopplungsdiagramm des CSEM.....	66
Abbildung 24: Fehlerhafte Detektionen beim Kus-Modell.....	72
Abbildung 25: Abweichungen von simulierter ITZ beim Kus-Modell.....	73
Abbildung 26: Vergleich von FNIC für kausale und akausale Butterworth-Filter.....	74
Abbildung 27: Mittlere Abweichung der ITZ in Abhängigkeit der Filterordnung.....	74
Abbildung 28: Anteil falsch detektierter Verbindungen beim CLMM.....	76
Abbildung 29: Ergebnisse des CSEM.....	78
Abbildung 30: TE als Funktion getesteter ITZ beim CSEM.....	79
Abbildung 31: Unterschiedliche Informationstheoretische Maße.....	85

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 32: Vergleich des Informationsgehalts zwischen Konditionen .....	87
Abbildung 33: Korrelation der differentiellen Entropie .....	88
Abbildung 34: Vergleich der AIS zwischen Konditionen und Messorten. ....	89
Abbildung 35: Anteil Kanäle mit signifikantem directionalem Informationstransfer ...	90

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel einer Analysepipeline .....	45
Tabelle 2: Vorverarbeitungsparameter .....	69
Tabelle 3: Anteil signifikanter FNDC je Abschnitt .....	75
Tabelle 4: Patientendaten.....	82

# Kapitel 1

## Einleitung

### *1.1. Das nichtlineare Gehirn*

Mit seinen 100 Milliarden Nervenzellen und bis zu 1000 synaptischen Verbindungen je Neuron ist das menschliche Gehirn eines der komplexesten Strukturen der Natur (Murre und Sturdy 1995; Bullmore et al. 2009; Sporns et al. 2005). Trotz oder gerade aufgrund dieser hohen Komplexität ist es nach wie vor das Verständnis vieler Neurowissenschaftler, das Gehirn basierend auf den Prinzipien des Reduktionismus am besten beschreiben zu können. Reduktionismus beschreibt das Prinzip, wonach ein komplexer Sachverhalt durch die Kenntnis seiner einzelnen Komponenten vollständig verstanden werden kann (Gallagher 1999). Wie die Kenntnis über das Ineinandergreifen der Zahnräder einer mechanischen Uhr dessen Funktionsweise offenlegt, so wäre idealerweise das Verständnis über die Funktionsweise von Nervenzellen ausreichend, um die Funktionsweise des Gehirns zu verstehen. Das Prinzip des Reduktionismus ist eng verwandt mit dem mathematischen Superpositionsprinzip, wonach jedwede beobachtete Komplexität das Resultat der Überlagerung oder Summierung verschieden gewichteter Einzelkomponenten ist. Eine direkte Folgerung dieses Prinzips ist, dass kleine Ursachen nur kleine Wirkungen bedingen bzw. große Wirkungen nur aus großen Ursachen resultieren können. Diese Proportionalität von Ursache und Wirkung wird als Linearität bezeichnet (Kantz und Schreiber 2005). Die Hoffnung, das Gehirn mittels linearer Modelle verstehen zu können, liegt in dem Streben der Wissenschaft begründet, seine Funktionsweise auf makroskopischer Ebene nicht nur nachzuvollziehen, sondern im Sinne der klassischen newtonschen Mechanik überprüfbar vorherzusagen. Wie Hodgkin und Huxley 1952 (Hodkin und Huxley 1952) zeigen konnten, versagt der Reduktionismus jedoch schon auf der kleinsten Betrachtungsebene des Gehirns. Kenntnis über die Funktionsweise von Ionen-Kanälen und des intra- und extrazellulären Milieus ist nicht ausreichend, um die Generierung von sog. neuronalen Aktionspotentialen zu beschreiben. Dabei handelt es sich um eine fortlaufende Depolarisation der Zellmembran entlang der

Nervenzelle, welche letztlich an der Synapse zu einer Informationsweiterleitung an benachbarte Nervenzellen führt. Entsprechend dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ folgen Nervenzellen hierbei nicht dem linearen Prinzip proportionaler Ursache und Wirkung, sondern feuern in der Regel (Izhikevich 2000) erst nach Erreichen eines individuellen Schwellenwerts. Darüber hinaus kann das Zusammenspiel nichtlinearer Komponenten innerhalb eines komplexen Systems zum Phänomen der Emergenz führen. Emergenz beschreibt ein Meta-Verhalten welches einzig auf die Interaktion der Systemkomponenten zurückzuführen ist und für welches demnach nicht im Sinne des Reduktionismus die Kenntnis über die Einzelkomponenten ausreicht. Ein klassisches Beispiel im Nervensystem sind neuronale Oszillationen, welche auf eine Synchronisation von Millionen Nervenzellen zurückzuführen sind (Buzsáki und Draguhn 2004) und nach heutigem Kenntnisstand eine fundamentale Rolle in der Informationsverarbeitung spielen. Das Prinzip der Synchronisation wurde bereits 1673 durch den niederländischen Mathematiker Christiaan Huygens anhand von Pendeluhren dokumentiert und stellt eine der frühesten wissenschaftlichen Beschreibungen eines nichtlinearen Effekts dar (Huygens und Blackwell 1986; Oliveira und Melo 2015). Trotz der Möglichkeit, auch nichtlineare Systeme mit mathematischen Modellen zu beschreiben, ergeben sich aufgrund nichtproportionaler Ursache-Wirkung Beziehungen Grenzen in der Vorhersagbarkeit. Ganz im Sinne newtonscher Mechanik war der sog. „Laplacesche Dämon“ ein Dogma linearer Systeme (Kožnjak 2015). Demnach reicht eine genügende Kenntnis (eines allwissenden Dämons) über den momentanen Zustand eines linearen Systems aus, um sein Verhalten bis in alle Ewigkeit vorherzusagen. Vom französischen Mathematiker und Astronom Henri Poincaré 1912 entdeckt und vom US-amerikanischen Mathematiker und Meteorologen Edward Lorenz 1963 wiederentdeckt, beschreibt die Theorie des deterministischen Chaos die Eigenschaft nichtlinearer Systeme, trotz nur mikroskopischer Unterschiede in den Anfangsbedingungen maximal unterschiedliche Entwicklungen zu nehmen. Ähnlich einem Schmetterling, der in Brasilien mit den Flügeln schlägt und in Texas einen Tornado auslöst (Lorenz 1963). Selbst bei Vorhandensein präziser Modelle nichtlinearer Systeme scheitert eine langfristige Vorhersagbarkeit demnach an der Unkenntnis präziser Anfangsbedingungen, da ähnliche Systemzustände in kurzer Zeit exponentiell divergieren. Trotz der scheinbaren Zufälligkeit im (Langzeit-) Verhalten solcher nichtlinearen Systeme oktroyieren die Parameter des Systems Grenzen, in welchen sich die zeitliche Dynamik entwickeln kann. Bei Darstellung aller Systemzustände in einem sog. Phasen- oder Zustandsraum ergibt

sich für chaotische Systeme ein sog. „seltsamer Attraktor“, ein Bereich des Phasenraums, auf welchem trotz aller Unvorhersehbarkeit die zeitliche Entwicklung beschränkt bleibt (Kantz und Schreiber 2005). Der Zustandsraum hat hierbei so viele Dimensionen, wie das System Freiheitsgrade zur eindeutigen Bestimmung seines Zustandes benötigt. Ein Pendel ist entsprechend zweidimensional, da sein momentaner Zustand eindeutig über Geschwindigkeit und Position definiert ist. Zwar lassen sich nur äußerst selten alle Freiheitsgrade eines experimentell gemessenen Systems, wie etwa eines neuronalen Netzwerkes, gleichzeitig beobachten, jedoch lässt sich ein topologisch äquivalenter Zustandsraum selbst aus einer univariaten Messung rekonstruieren (Takens 1981). Das interdisziplinäre Forschungsgebiet nichtlinearer Dynamik beinhaltet eine Vielzahl an Methoden, um solche Systeme zu charakterisieren. So können mittels maximalen Lyapunov-Exponenten Aussagen über Stabilität (Kantz 1994), mittels Korrelationsdimension Aussagen über Komplexität (Provenzale et al. 1992) oder mittels instabiler periodischer Orbits Aussagen über Kontrollierbarkeit (So et al. 1996) ihrer zeitlichen Entwicklung getroffen werden. Mit Einführung des vergleichsweise jungen Forschungsfeldes der Rekurrenzanalyse durch Eckmann et al. (1987) wurden Werkzeuge entwickelt, um die Wiederkehr von Systemzuständen zu analysieren. Im Gegensatz zur klassischen Frequenzanalyse etwa mittels Fourier- oder Wavelet-Transformation (Muthuswamy und Thakor 1998) werden bei der Rekurrenzanalyse keine bzw. kaum Grundannahmen hinsichtlich der Form (Sinus- oder Kosinusschwingung) oder Periodizität der Grundschiwingung benötigt. Entsprechend gut würden sie sich potenziell eignen, um die ubiquitär auftretenden Oszillationen im Nervensystem zu charakterisieren (Buzsáki und Draguhn 2004). Bisherige Ansätze, um mittels Rekurrenzanalyse Oszillationen zu untersuchen sind jedoch noch wenig etabliert und bieten z. B. noch nicht die Möglichkeit zeitaufgelöst nichtstationäre Daten zu analysieren. Eine Weiterentwicklung dieser Methodik bietet sich insbesondere an, da nach neuesten Studien der Form von Oszillationen wesentliche physiologische Bedeutung zukommen könnte (Cole und Voytek 2017). Abgeleitete Methoden aus der Rekurrenzanalyse erlauben die Quantifizierung der Auftretenswahrscheinlichkeit von Systemzuständen, Synchronisationsprozessen, Vorhersagbarkeit, Periodizität oder Laminarität d. h. Intermittenz (Marwan und Kurths 2002; Marwan et al. 2002).

## 1.2. Informationsverarbeitung im Gehirn

Ganz im Sinne des Reduktionismus wird das Gehirn gerne mit einem Computer verglichen. Ähnlich einem Computer ist das Gehirn in der Lage Informationen zu speichern, zu transferieren und zu prozessieren d. h. zu verarbeiten. Während bei einem Computer individuelle Komponenten, wie etwa Prozessor, Festplatte oder Daten-Bus jedoch spezifische Aufgaben übernehmen, werden diese beim Gehirn gleichsam von jeder Nervenzelle übernommen (Wibral et al. 2014a). Im Gegensatz zu einem Computer ist eine Charakterisierung der Informationsverarbeitung neuronaler Netze hinsichtlich unterschiedlicher Aspekte wie Informationstransfer oder Speicher aufgrund der Komplexität neuronaler Verarbeitung und Integration nicht trivial. Mit der Begründung der modernen Informationstheorie durch Claude Shannon Mitte des 20. Jahrhunderts (Shannon und Weaver 1949) wurden jedoch Methoden entwickelt, um die Informationsverarbeitung exakt zu quantifizieren. Da diese Methoden, an deren Basis die sog. Shannon Entropie steht, keine modellbasierten Grundannahmen benötigen, sondern mit Wahrscheinlichkeitsverteilungen arbeiten, sind sie in der Lage, Aussagen gleichermaßen über lineare wie nichtlineare Systeme zu treffen. So ist etwa die sog. Transfer Entropie (Schreiber 2000) der modellbasierten linearen Granger Kausalität (Granger 1969) hinsichtlich der Möglichkeit, nichtlinearen Informationsfluss zwischen unterschiedlichen Hirnarealen zu detektieren überlegen (Wibral et al. 2014b).

## 1.3. Etablierung nichtlinearer Methoden

Insgesamt finden alle diese Methoden jedoch nur äußerst langsam Einzug in die neurobiologische Forschung (Ivancevic et al. 2009; Mattei 2014). Ein wesentlicher Grund hierfür war und teilweise ist die nach wie vor hohe Rechenleistung, die benötigt wird, um die Methoden effizient anwenden zu können. Für Methoden aus der Informationstheorie ist es etwa oft notwendig, Wahrscheinlichkeitsverteilungen in hochdimensionalen Räumen zu schätzen. Neuere Schätzer aus den letzten Jahren sind jedoch äußerst ökonomisch und verwenden statt multidimensionaler Histogramme, lokale sog. „nächste Nachbarn Algorithmen“, welche besonders effizient für dünnbesetzte Zustandsräume sind (Kraskov et al. 2004). Zwei weitere große Probleme sind die Verfügbarkeit und Zugänglichkeit nichtlinearer Methoden für neurobiologische Fragestellungen. Im Gegensatz zu klassischen Methoden wie der Fouriertransformation oder der Autokorrelation, welche weite Verbreitung z. B. als „build-in“ Funktionen der kommerziellen Skript- und Programmiersoftware Matlab® (Mathworks, Inc.) finden,



gibt es nur wenige umfassende intuitive und einsteigerfreundliche Softwaresammlungen zur nichtlinearen Analyse. Ausnahmen bilden hier z. B. die auf C und FORTRAN basierende Softwarebibliothek TISEAN mit Methoden aus dem Bereich nichtlinearer Dynamik (Hegger et al. 1999), die auf Java basierte Bibliothek JIDT mit Methoden aus der Informationstheorie (Lizier 2014) oder die Python-basierte Sammlung PyUnicorn mit Methoden aus der Rekurrenzanalyse (Donges et al. 2015). Die vorhandenen Toolboxes werden aber teilweise nicht länger unterstützt, sind an ein hochspezialisiertes Fachpublikum adressiert, wenig intuitiv in der Anwendung für programmierunerfahrene Anwender, oder wenig optimiert für neurobiologische Datensätze.

Eine große Herausforderung stellt die Vorverarbeitung solcher Datensätze dar. Vor allem von der Skalpoberfläche mittels Elektroenzephalographie (EEG) gemessene kortikale Potentialänderungen sind verhältnismäßig schwach (im Mikrovolt-Bereich) und äußerst anfällig für die Kontamination durch physiologische und artifizielle Störeinflüsse (Bear et al. 2012). Hierzu zählen z. B. Herzschlagartefakte, Muskelbewegungen oder das 50 Hz Wechselstromnetz, welche allesamt in ihrer Intensität elektrische neuronale Aktivität überlagern und damit maskieren können. In der neurobiologischen Forschung haben sich verschiedene Verfahren etabliert, um solche Artefakte zu entfernen. Hierzu zählen neben aufwändigeren Verfahren wie etwa der „Independent Component Analysis“ (Wallisch 2014), vor allem verschiedene Filteroperationen, wie z. B. Hoch- und Tiefpassfilter, welche in der Lage sind, spezifische Frequenzen aus den experimentell erhobenen Daten zu entfernen (Florin et al. 2010a). Neueste Studien demonstrierten jedoch, dass solche Vorverarbeitungen erheblichen Einfluss auf bestimmte neurobiologische Analysemethoden haben können. Demnach kann bei Verwendung bestimmter linearer Kopplungsmaße der Anteil falsch negativer und sogar falsch positiver Beobachtungen beträchtlich ansteigen, je nachdem mit welchen Filteroperationen die Daten vorverarbeitet wurden (Florin et al. 2010a). Für ihre Etablierung ist es daher von großem Interesse, den Einfluss üblicher Vorverarbeitungsprozeduren auf die Schätzung nichtlinearer Verfahren zu eruieren.

Eine größere Verbreitung und Zugänglichkeit nichtlinearer Methoden könnte letztlich auch zu Fortschritten in der Aufklärung von Pathomechanismen neurologischer Erkrankungen führen. Trotz der hohen Komplexität des Nervensystems ist der Mensch im gesunden Zustand in der Lage, adäquat und reproduzierbar auf interne und externe Reize zu reagieren. Im pathologischen Zustand jedoch ist diese Fähigkeit gestört und Patienten haben mit z.T. erheblichen kognitiven und motorischen Einschränkungen zu

leben. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist nach Morbus Alzheimer die häufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (Tanner und Goldman 1996; Nussbaum und Ellis 2003). Patienten leiden neben einer Vielzahl vegetativer und kognitiver Defizite vornehmlich an vier motorischen Kardinalsymptomen individuell unterschiedlicher Ausprägung (Lang und Lozano 1998). Dazu gehören Rigor (Muskelsteifigkeit), Tremor (Muskelzittern in Ruhe), Bradykinesie (Bewegungsverlangsamung) und posturale Instabilität (Instabilität der Körperhaltung). Die motorische Symptomatik lässt sich teilweise auf eine Degeneration dopaminergischer Neurone in der Substantia Nigra pars compacta des Basal-Ganglien Systems zurückführen (Bernheimer et al. 1973). Die ursächliche Pathogenese sowie die aus der Degeneration resultierende Dysregulation motorischer Netzwerke, also der Pathomechanismus, sind jedoch nach wie vor weitgehend unbekannt (Galvan und Wichmann 2008). Studien konnten Korrelationen rhythmischer elektrophysiologischer Aktivität im Nucleus subthalamicus, Globus pallidus internus und Nucleus ventralis intermedius (VIM) mit einigen Motorsymptomen feststellen. So korrelieren etwa Rigor und Bradykinesie mit subthalamischen sog. Beta-Oszillationen (13-30 Hz, (Kühn et al. 2009) und Tremor mit Theta-Oszillationen (4-8 Hz) im VIM (Pedrosa et al. 2012). Neuere Studien legen eine pathologische Interaktion, ein sog. „Cross-Frequency Coupling“ unterschiedlicher kortikaler Frequenzbänder bei Parkinson-Patienten nahe (Hemptinne et al. 2013). Das Wissen um den Pathomechanismus oder der Pathogenese ist notwendig, um die, gegenwärtig nur symptomatischen, Therapieoptionen weiter zu verbessern. Hierzu zählt hauptsächlich die Substitution des defizitären Dopaminspiegels mittels des Dopamin-Vorläufers Levo-Dopa (L-Dopa) sowie die Gabe von Dopamin-Agonisten. Nach einigen Jahren medikamentöser Behandlung kommt es jedoch häufig zu sog. On-Off-Fluktuationen, d. h. tagesabhängigen Phasen guter und schlechter Beweglichkeit. Zu diesem Zeitpunkt stellt die Tiefe Hirnstimulation (THS) eine weitere Therapieoption dar (Alamri et al. 2015). Bei der THS werden bihemisphärisch invasiv Elektroden in spezifische subkortikale Areale platziert, über welche mittels subkutan platzierten Stimulatoreinheiten kontinuierlich Strom appliziert wird. Zugelassene Zielgebiete beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind der STN, GPi und VIM, welche je nach individueller Symptomkonstellation gewählt werden (Voges und Timmermann 2017). Trotz hoher therapeutischer Wirksamkeit ist der Wirkmechanismus der THS nach wie vor weitgehend unbekannt (Herrington et al. 2016). Studien konnten sowohl erregende als auch hemmende Einflüsse der Stimulation auf die Zielgebiete feststellen.

Untersuchungen im Tiermodell legen nahe, dass die THS pathologische Information durch ein physiologisches Muster überschreibt (Grill et al. 2004). Nach der sog. „Informational Lesion-Hypothese“ liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Pathologie der Erkrankung eine Folge fehlerhafter Informationsverarbeitung im Basal-Ganglien-System ist. Eine umfassende Charakterisierung subthalamischer Informationsverarbeitung mittels Methoden der Informationstheorie kann Aufschluss über den Pathomechanismus der Erkrankung als auch Hinweise zum Wirkmechanismus der THS liefern.

Das wesentliche Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Etablierung nichtlinearer Methoden in den Neurowissenschaften zu leisten. Zu diesem Zweck wurden existierende Methoden weiterentwickelt (1), mit dem Ziel einfacher Anwendbarkeit implementiert (2), Wechselwirkungen mit üblichen neurowissenschaftlichen Vorverarbeitungsprozeduren analysiert (3) und neueste Methoden im Rahmen einer relevanten neurologischen Fragestellung angewendet (4). Der Aufbau der Arbeit gliedert sich wie folgt:

In Kapitel 2 werden zunächst die wesentlichen Methoden aus den drei Kernbereichen Informationstheorie, Rekurrenzanalyse und nichtlineare Dynamik, sowie einige mathematische Modelle und elektrophysiologische Methoden eingeführt.

In Kapitel 3 wird eine Weiterentwicklung der Methode „Rekurrenz-Perioden-Dichte“ vorgestellt, um u. a. zeitaufgelöst nicht-sinusoidale Signale besser charakterisieren zu können.

In Kapitel 4 wird eine freiverfügbare Matlab®-Toolbox zur Analyse nichtlinearer Signale vorgestellt. Hierbei wurde ein Schwerpunkt auf eine einfache Bedienbarkeit bei gleichzeitig hoher Flexibilität gelegt. Die etwa 50 implementierten Algorithmen lassen sich sowohl über eine graphische Nutzeroberfläche, einen Batch-Editor zur Stapelverarbeitung, sowie mittels individuell angepasster Skripte anwenden. Die Kernmethoden werden mittels einfacher Modelle und exemplarisch anhand von elektrophysiologischen Daten validiert.

In Kapitel 5 wird der Einfluss von typischer elektrophysiologischer Vorverarbeitung auf die sog. Transfer Entropie analysiert. Hierbei kommen sowohl ein etabliertes lineares wie auch zwei eigens designte nichtlineare Modelle zum Einsatz.

---

In Kapitel 6 sollte, unter Verwendung nichtlinearer Methoden aus dem Bereich der Informationstheorie, die Informationsverarbeitung im Basal-Ganglien-System von Parkinson-Patienten charakterisiert werden, um u. a. die sog. „Informational Lesion“ - Hypothese zu überprüfen. Hierbei wurde u. a. die in Kapitel 4 vorgestellte Toolbox angewendet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden schließlich in Kapitel 7 diskutiert und in den Kontext aktueller Forschung gestellt.

## Kapitel 2

### Material und Methoden

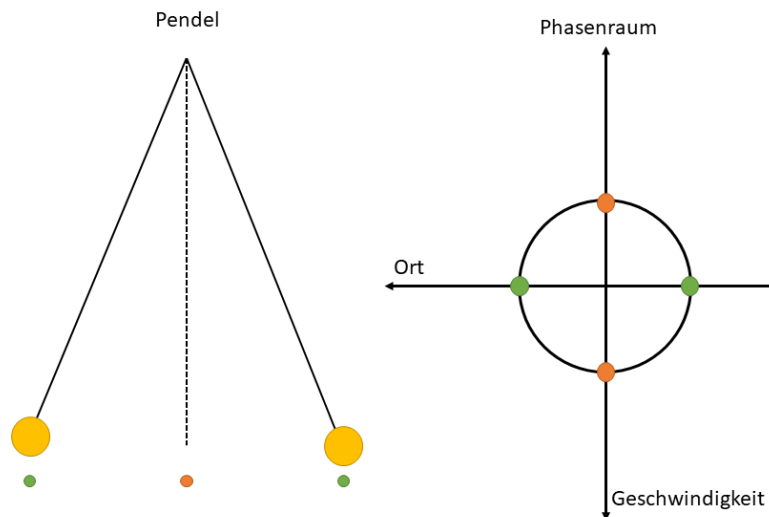
#### 2.1. *Phasenraum*

In den Neurowissenschaften, wie in anderen Naturwissenschaften auch, ist es oft das Ziel ein System möglichst vollumfänglich zu charakterisieren. Dies kann je nach Skalenniveau z. B. ein einzelner Ionenkanal, ein einzelnes Neuron, ein Verbund aus Neuronen oder das gesamte Gehirn sein. Mathematisch lässt sich solch ein System  $S$  als dynamisches, also zeitabhängiges Gleichungssystem beschreiben:

$$\begin{aligned}x_{t+1} &= f(x_t) \\ S: y_{t+1} &= f(y_t) \\ z_{t+1} &= f(z_t) \\ .. &= ..\end{aligned}\tag{1}$$

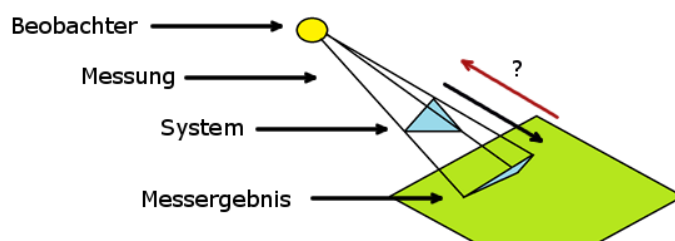
Wobei  $f$  die zeitabhängige Dynamik jeden Freiheitsgrades  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ... zum Zeitpunkt  $t$  beschreibt. Jedes Tupel  $[x_t, y_t, z_t, \dots]$  beschreibt einen Zustand des Systems zum Zeitpunkt  $t$ . Wären die Gleichungen für das zu untersuchende System bekannt, so ließen sich alle Zustände in einem sog. Zustands- oder Phasenraum auftragen, welches die Dynamik des Systems vollständig charakterisiert (Kantz und Schreiber 2005). Ein einfaches Pendel wird z. B. vollständig durch seinen momentanen Ort und seine Geschwindigkeit definiert. Im Phasenraum ergibt sich für kleine Auslenkungen in einer Ebene bei einem angetriebenen Pendel eine geschlossene Trajektorie (Abb. 1). Wenn die Kurven im Phasenraum auf einen definierten Bereich beschränkt bleiben werden diese auch als Attraktor bezeichnet. Neben sog. Grenzzyklen wie beim getriebenen Pendel,

können, wie z. B. beim gedämpften Pendel, Fixpunkte auftreten auf welche die Dynamik nach Auslenkung hineinspiralisiert. Auch äußerst komplexe sog. seltsame Attraktoren sind unter bestimmten Voraussetzungen möglich (siehe Abschnitt 2.4.4.).



**Abbildung 1: Darstellung eines Pendels im Phasenraum.** Die farbigen Punkte zeigen die Extremzustände des Systems. Grün: maximale Auslenkung, minimale Geschwindigkeit; orange: minimale Auslenkung, maximale Geschwindigkeit.

In der Regel sind die beschreibenden Gleichungen neurowissenschaftlicher Systeme jedoch unbekannt und höchstwahrscheinlich äußerst hochdimensional. Aus diesem Grund versucht man durch Messungen das zugrundeliegende System zu charakterisieren. Das Ergebnis eines Messvorgangs ist hierbei stark von der Art der Messung abhängig (Abb. 2).



**Abbildung 2: Messung eines Systems.** Bei der Messung eines Systems durch einen Beobachter geht oft viel Information verloren. Das Messergebnis wird signifikant durch die Art der Messung beeinflusst. Unter bestimmten Voraussetzungen kann das ursprüngliche System hinreichend genau aus der Messung rekonstruiert werden.

Zum einen ist hierbei das Auflösungsvermögen einer Messung von Bedeutung. Ist die Auflösung zu grob, wird die Aktivität unterschiedlicher Elemente eines Systems kombiniert erfasst. So misst etwa eine einzelne Elektrode eines oberflächlichen EEG die kombinierte Aktivität von etwa 100 000 000 Neuronen (Nunez et al. 2015). Auch die Zeitauflösung ist entscheidend, da bei einer zu geringen Abtastrate  $n\Delta t$  schnelle Aktivität verloren gehen kann. Zum anderen kommt es bei jedem Messvorgang zu Messrauschen  $\eta$  welches additiv der Aktivität des Systems überlagert wird. Zusammenfassend lässt sich ein Messvorgang durch folgende Gleichung darstellen:

$$\kappa_n = m(s(n\Delta t)) + \eta_n, \quad (2)$$

wobei  $m$  die Messfunktion darstellt, welche die zugrundeliegende Dynamik des Systems  $s$  zu  $\kappa$  transformiert (Kantz und Schreiber 2005).

Trotz Transformation der wahren Dynamik durch die Messfunktion kann ein topologisch äquivalenter, d. h. repräsentativer Phasenraum aus Messdaten rekonstruiert werden. Wichtig ist hierbei einerseits, dass hinreichend viele Freiheitsgrade durch den Messvorgang erfasst werden und andererseits, dass die Abtastrate die Dynamik des Systems hinreichend abbilden kann. Nach Takens Theorem kann ein multidimensionaler Phasenraum mit Dimension  $d$  selbst aus einer univariaten Messreihe  $x$  durch  $d$ -maligen Zeitversatz  $\tau$  der Messreihe rekonstruiert werden (Takens 1981):

$$\mathbf{x}_t^{d_x} = [x_{t-(d_x-1)\tau}, x_{t-(d_x-2)\tau}, \dots, x_{t-\tau}, x_t] \quad (3)$$

Das  $d$ -Tupel  $\mathbf{x}_t$  repräsentiert den Zustand zum Zeitpunkt  $t$  im rekonstruierten  $d$ -dimensionalen Phasenraum. Die Rekonstruktion ist stark abhängig von den Parametern  $d$  und  $\tau$ . Hierfür gibt es unterschiedliche Ansätze, die zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt werden (Abschnitte 2.4.2. und 2.4.3.). Nach Whitneys Einbettungs-Theorem sollte der Phasenraum mindestens die Dimension  $d = 2d^*+1$  aufweisen, wobei  $d^*$  die Dimension des zugrundeliegenden Systems ist (Whitney 1936). Dies gewährleistet, dass es zu keinen Überschneidungen im Phasenraum kommt, jeder Zustand also eindeutig definiert bleibt. Im Folgenden werden mehrdimensionale Phasenraumvariablen immer mit fettgedruckten Buchstaben dargestellt.

## 2.2. Informationstheorie

### 2.2.1. Entropie

Das Ziel der Informationstheorie ist es Ereignissen einen quantifizierbaren Informationsgehalt zuzuweisen. Je nach Auftretenswahrscheinlichkeit  $p$  haben häufige Ereignisse einen niedrigen und seltene Ereignisse einen hohen Informationsgehalt. Dies wird damit begründet, dass das tatsächliche Messen eines häufig auftretenden Ereignisses kaum zusätzliche Information liefert (Wibral et al. 2014b; Shannon und Weaver 1949). Das tatsächliche Werfen einer gezinkten Münze, welche immer auf „Zahl“ landet ist nicht notwendig, um das Ergebnis des Münzwurfs vorherzusagen. Wäre die Münze nicht perfekt gezinkt, würde der Wurf (die Messung) bei Landung auf der Kopfseite einen hohen Informationsgehalt liefern, da der Ausgang unerwartet war. Entsprechend kann Information im Sinne der Informationstheorie auch als Überraschungswert oder Beseitigung der Unsicherheit zum Ausgang eines Messvorgangs verstanden werden. Die Information  $h$  bzw. die Reduktion der Unsicherheit nach Messung des tatsächlichen Wertes  $x$  einer stochastischen Variable  $X$  ist mathematisch wie folgt definiert:

$$h(x) = -\log_a p(X = x), \quad (4)$$

wobei  $p(X = x)$  die Wahrscheinlichkeit angibt, dass Variable  $X$  den Wert  $x$  annimmt (Shannon und Weaver 1949). Der Logarithmus zur Basis  $a$  wird verwendet, um die kombinierte Information mehrerer unabhängiger Ereignisse, entsprechend der Intuition eines Informationsbegriffes, als Summe darstellen zu können.

$$h(x \cup y) = -(\log_a p(X = x) + \log_a p(Y = y)) \quad (5)$$

In der Regel wird der Logarithmus zur Basis  $a = 2$  verwendet und die Einheit in Bits angegeben. Bei Verwendung der Basis  $e$  entspricht die Einheit Nats. Der mittlere Informationsgehalt  $H$  aller Ereignisse  $x$  einer diskreten Zufallsvariablen  $X$  wird als Shannon Entropie bezeichnet (Shannon und Weaver 1949):

$$H(X) = -\sum p(x) \log_a p(x), \quad (6)$$



Zur Berechnung von  $H$  wird  $p(x)$  mittels Histogramm der Auftretenshäufigkeiten aller Ereignisse geschätzt.

Im neurowissenschaftlichen Kontext kann eine gemessene Zeitreihe  $[x_1, x_2, \dots, x_T]$  als zeitlich angeordnete Kombination von Realisierungen  $x$  einer zufälligen Variable  $X$  verstanden werden (Wibral et al. 2014b). Entsprechend weisen regelmäßige, oszillierende Signale einen niedrigen und aperiodische Signale einen hohen Informationsgehalt auf.

Eine Entsprechung für kontinuierlich verteilte Zufallsvariablen liefert die differentielle Entropie (Kozachenko und Leonenko 1987):

$$H_{\text{diff}}(X) = - \int p(x) \log_a p(x) dx \quad (7)$$

Im Gegensatz zur Shannon Entropie kann die differentielle Entropie auch negative Werte annehmen, da  $p$  hier keine Wahrscheinlichkeit, sondern eine Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion beschreibt. Während die Wahrscheinlichkeit im diskreten Fall auf null bis eins normiert ist, kann sie im kontinuierlichen Fall Werte größer eins annehmen, was letztlich zu einer negativen Entropie führt.

Eine Möglichkeit  $H_{\text{diff}}$  für einen rekonstruierten Phasenraum zu schätzen bietet der Kozachenko-Leonenko-Schätzer (Kozachenko und Leonenko 1987):

$$H_K(X) = -\psi(m) + \psi(N) + \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^N \varepsilon(i), \quad (8)$$

wobei  $N$  die Gesamtanzahl Punkte im Phasenraum und  $\varepsilon$  den Nachbarschaftsradius jeden Punkts  $i$  bei gegebener Anzahl nächster Nachbarn  $m$  beschreibt.  $\psi$  ist die Digamma-Funktion (Abramowitz und Stegun 1965) :

$$\psi(x) = \frac{d \log_e \Gamma(x)}{dx}, \quad (9)$$

mit

$$\Gamma(x + 1) = x!, \quad (10)$$

### 2.2.2. Transinformation

Neben der Entropie gibt es eine Reihe abgeleiteter Methoden, welche den statistischen Zusammenhang zwischen mehreren Zufallsvariablen beschreiben (Abb. 3). Eine der wichtigsten angeleiteten Größen ist die Transinformation  $I$  (engl.: „Mutual Information“, (Cover und Thomas 1991)). Sie beschreibt die Information, die sich mehrere Zufallsvariablen teilen und kann als Verallgemeinerung einer klassischen linearen Korrelation verstanden werden. Wie aus dem Venn-Diagramm aus Abbildung 3 ersichtlich ist, gibt es mehrere Möglichkeiten  $I$  mathematisch zu berechnen. So lässt sich  $I$  z. B. darstellen, indem die bedingte Information  $H(X|Y)$ , also die Information die spezifisch für  $X$  ist, von  $H(X)$  abgezogen wird:

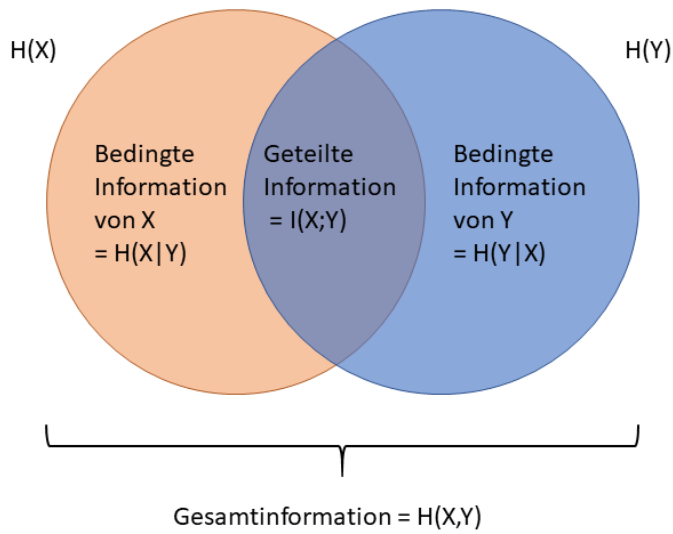
$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y), \quad (11)$$

wobei gilt:

$$H(X|Y) = H(X, Y) - H(Y) \quad (12)$$

Aus den oberen Gleichungen folgt:

$$I(X; Y) = H(X) - H(X, Y) + H(Y), \quad (13)$$



**Abbildung 3: Zusammenhang des individuellen Informationsgehalts zweier Zufallsvariablen X und Y.**

Mit Hilfe der Transinformation lassen sich allgemeine statistische Zusammenhänge zwischen Variablen wie etwa neuronaler Zeitreihen quantifizieren. Im Gegensatz zu klassischen Verfahren wie der Korrelation nach Pearson lassen sich so auch nichtlineare Zusammenhänge beschreiben (Dionisio et al. 2004).

Für diskrete Variablen lassen sich die Wahrscheinlichkeiten, wie bei der Entropie, mittels Histogrammen schätzen. Für kontinuierliche multidimensionale Variablen kann der Kraskov-Schätzer analog dem Kozachenko-Leonenko-Schätzer für differentielle Entropie verwendet werden (Kraskov et al. 2004; Fraser und Swinney 1986):

$$I_K(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = \psi(m) + \psi(N) + \frac{\sum_{i=1}^N \psi(n_{xi}) + \psi(n_{yi})}{N}, \quad (14)$$

wobei  $m$  der Anzahl nächster Nachbarn jeden Punktes im gemeinsamen Phasenraum und  $n$  jeweils der Anzahl nächster Nachbarn im individuellen Phasenraum von  $\mathbf{X}$  und  $\mathbf{Y}$  entspricht.

Neben der Analyse des statistischen Zusammenhangs von mehreren unterschiedlichen Variablen, lässt sich auch die Transinformation einer Variablen über die Zeit ermitteln.

Indem man die Transinformation einer Zeitreihe mit sich selbst als Funktion eines Zeitversatzes graphisch darstellt erhält man die Auto-Transinformation (Fraser und

Swinney 1986). Diese gibt Aufschluss darüber wie zeitlich unabhängig aufeinanderfolgende Werte einer Zeitreihe sind (siehe Abb. 12a).

### 2.2.3. Aktive Informationsspeicherung

Die Methode der aktiven Informationsspeicherung (AIS) quantifiziert den Anteil Information aus der Vergangenheit der momentan „aktiv“ in Nutzung ist. Es handelt sich dabei um die Transinformation jeden Datenpunkts  $X_t$  einer Zeitreihe und seiner unmittelbaren Vergangenheit  $\mathbf{X}_{t-1}$  (Wibral et al. 2014a):

$$\text{AIS}(X) = I(\mathbf{X}_{t-1}^{\text{dx}}, X_t) \quad (15)$$

Hierbei wird die Transinformation zwischen dem Datenpunkt  $X_t$  und dem Phasenraum-Zustand  $\mathbf{X}_{t-1}$  berechnet, da der Zustand das Gedächtnis bzw. die Vergangenheit der Zeitreihe hinreichend abbildet. Zur Schätzung der AIS kann der Kraskov-Schätzer (Gleichung 14) verwendet werden.

### 2.2.4. Transfer Entropie

Um Einsicht in die hierarchischen Beziehungen unterschiedlicher neuronaler Netzwerke zu erhalten, ist es von großem Vorteil die kausalen Abhängigkeiten besser zu verstehen. Nach Norbert Wiener ist eine Variable  $X$  dann kausal für  $Y$  wenn sich  $Y$  besser durch die Vergangenheit von  $X$  präzisieren lässt, als nur unter Verwendung der Vergangenheit von  $Y$  (Wiener N. 1956). Transfer Entropie ist eine Verallgemeinerung dieses Prinzips und lässt sich im informationstheoretischen Sinne als bedingte Transinformation darstellen (Schreiber 2000; Vicente et al. 2011):

$$\text{TE}(X \rightarrow Y) = I(\mathbf{X}^-; Y | \mathbf{Y}^-), \quad (16)$$

wobei  $\mathbf{X}^-$  die Vergangenheit von  $\mathbf{X}$  beschreibt.

Es gilt weiterhin:

$$I(\mathbf{X}^-; Y | \mathbf{Y}^-) = H(\mathbf{X}^- | \mathbf{Y}^-) - H(\mathbf{X}^- | Y, \mathbf{Y}^-), \quad (17)$$

Wobei nach Gleichung 12 gilt:

$$H(\mathbf{X}^-|\mathbf{Y}^-) = H(\mathbf{X}^-, \mathbf{Y}^-) - H(\mathbf{Y}^-) \quad (18)$$

Zur Schätzung der TE kann Gleichung 16 wie folgt dargestellt werden:

$$\begin{aligned} & TE(X \rightarrow Y) \\ &= \sum_{y_t} \sum_{y_{t-1}} \sum_{\mathbf{x}_{t-ITZ}} p(y_t, \mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}) \log_2 \frac{p(y_t | \mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx})}{p(y_t | \mathbf{y}_{t-1}^{dy})} dy_t dy_{t-1} dx_{t-ITZ} \end{aligned} \quad (19)$$

mit

$$p(y_t | \mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}) = \frac{p(y_t, (\mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}))}{p(\mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx})} \quad (20)$$

Wie aus Gleichung 19 ersichtlich ist, wird nur die unmittelbare Vergangenheit von  $\mathbf{Y}$  betrachtet. Wie bei der aktiven Informationsspeicherung reicht dieses Intervall aus, da der letzte Zustand die Vergangenheit hinreichend abbildet (Vicente et al. 2011). Zusätzlich wird die endliche Informationstransmissionszeit (ITZ) berücksichtigt, welche die Information für die Übertragung von  $X$  nach  $Y$  benötigt. Wie (Wibral et al. 2013) zeigen konnte, kann die ITZ einer Informationsübertragung geschätzt werden, indem TE über ein Intervall von möglichen ITZ berechnet wird. TE in Abhängigkeit von diesem Intervall weist ein Maximum bei der tatsächlichen ITZ auf. Alternativ lässt sich TE als Summe von vier Entropien darstellen:

$$\begin{aligned} TE(X \rightarrow Y) &= H(\mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}) - H(y_t, \mathbf{y}_{t-1}^{dy}, \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}) + H(y_t, \mathbf{y}_{t-1}^{dy}) \\ &\quad - H(\mathbf{y}_{t-1}^{dy}), \end{aligned} \quad (21)$$

welche sich analog dem Kraskov-Schätzer für kontinuierliche Variablen berechnen lassen (Wibral et al. 2014b):

$$\begin{aligned} & TE(X \rightarrow Y, ITZ) \\ &= \psi(m) + \frac{\sum_{i=1}^N \psi\left(\frac{n_{y_{t-1}^{dy}}}{n_{y_{t-1}^{dy}} + 1}\right) - \psi\left(\frac{n_{y_{t-1}^{dy} y_t}}{n_{y_{t-1}^{dy} y_t} + 1}\right) - \psi\left(\frac{n_{y_{t-1}^{dy} \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}}}{n_{y_{t-1}^{dy} \mathbf{x}_{t-ITZ}^{dx}} + 1}\right)}{N}, \end{aligned} \quad (22)$$

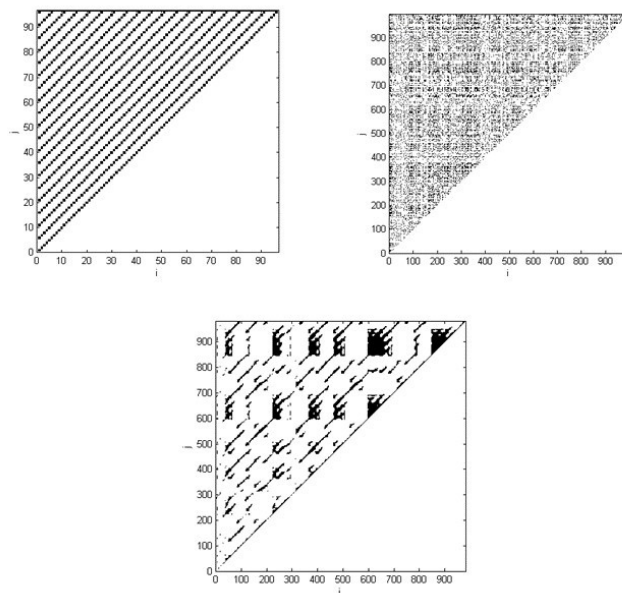
### 2.3. Rekurrenzanalyse

Viele natürliche Systeme weisen die Eigenschaft auf, dass ein in der Vergangenheit aufgetretener Zustand  $\mathbf{x}_t$  im  $d$ -dimensionalen Phasenraum nach endlicher Zeit  $\Delta t$  mit hinreichender Genauigkeit erneut angenommen wird:

$$\mathbf{x}_{t+\Delta t}^{\mathbf{d}_x} \in U_\varepsilon(\mathbf{x}_t^{\mathbf{d}_x}), \quad (23)$$

wobei  $U_\varepsilon$  der Nachbarschaft von  $\mathbf{x}_t$  mit Nachbarschaftsradius  $\varepsilon$  entspricht.

Ein Beispiel hierfür ist die oszillatorische Aktivität neuronaler Netzwerke (Oswal et al. 2013). Im Phasenraum kann eine solche Rekurrenz als annähernd geschlossene Trajektorie verstanden werden. Die Rekurrenzen eines beliebig hochdimensionalen Phasenraums können auf einfache Weise zweidimensional in einem sog. Rekurrenzplot graphisch dargestellt werden (Abb. 4, (Eckmann et al. 1987)).



**Abbildung 4: Verschiedene Rekurrenzplots für unterschiedliche Signale.** Links oben: 20 Hz Oszillation, rechts oben: weißes Rauschen, unten: Lorenz-System (siehe Abschnitt 2.5.).

Hierbei wird die zeitliche Abfolge der Zustände im Phasenraum in einer quadratischen Matrix gegeneinander aufgetragen. Jeder schwarze Punkt des Rekurrenzplots entspricht

einer Wiederkehr. Parallele Linien zeigen periodische Aktivität. Mathematisch entspricht der Rekurrenzplot der folgenden Gleichung:

$$RP_{t,t+\Delta t} = \Theta(\varepsilon - ||\mathbf{x}_t - \mathbf{x}_{t+\Delta t}||), \quad (24)$$

wobei  $||\dots||$  die räumliche Distanz zwischen  $\mathbf{x}_t$  und  $\mathbf{x}_{t+\Delta t}$  darstellt,  $\varepsilon$  einen Nachbarschaftsradius definiert und  $\Theta$  der Heaviside-Funktion entspricht:

$$\begin{aligned} x \rightarrow 0: x < 0 \\ x \rightarrow 1: x > 0 \end{aligned} \quad (25)$$

Aus dem Rekurrenzplot bzw. der Rekurrenzmatrix lassen sich weitere Größen wie etwa deterministisches Verhalten, Entropie oder Laminarität ableiten (Marwan et al. 2002). Auch multivariate Erweiterungen wie der „Cross“- und der „Joint-Recurrence-Plot“ wurden entwickelt (Romano et al. 2004). Insbesondere gibt es Ansätze mittels Rekurrenzanalyse die Wahrscheinlichkeit einer Wiederkehr nach einem Zeitintervall  $\Delta t$  zu quantifizieren (Little et al. 2007). Diesem Thema wird mit Kapitel 3 ein eigenes Kapitel gewidmet, in welchem eine Weiterentwicklung der Methode vorgeschlagen wird.

## 2.4. Nichtlineare Dynamik

### 2.4.1. Methoden der nichtlinearen Dynamik

Im Gegensatz zur Informationstheorie, welche sich hauptsächlich mit stochastischen Systemen beschäftigt, zielen Methoden der nichtlinearen Dynamik auf die Charakterisierung von nichtlinearen deterministischen Systemen ab. Ein System ist deterministisch, wenn seine Zukunft eindeutig durch seine Vergangenheit bestimmt ist. Hingegen spricht man bei stochastischen Systemen von Übergangswahrscheinlichkeiten, bei welchem ein zukünftiger Zustand mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus einem vergangenen Zustand hervorgeht (Kantz und Schreiber 2005).

Anders als bei linearen Systemen können bei nichtlinearen deterministischen Systemen ähnliche Ursachen zu völlig unterschiedlichen Wirkungen führen. Dies wird beim sog. deterministischen Chaos auf die Spitze getrieben, bei welchem hochgradig ähnliche

Zustände nach nur kurzer Zeit maximal unterschiedliche Verläufe nehmen können. Die Zeitreihen solcher chaotischen Systeme sind äußerst komplex und mit konventionellen Methoden nicht von stochastischem Verhalten zu unterscheiden (Kantz und Schreiber 2005). Ohne Einflussnahme einer stochastischen Komponente, wie etwa weißem Rauschen, können selbst einfachste deterministische Modelle, wie etwa die logistische Gleichung (siehe Abschnitt 2.5.2., (May 2012)), hochgradig komplexes, scheinbar zufälliges Verhalten generieren. Ob eine gemessene Zeitreihe stochastisch ist, oder durch ein einfaches deterministisches Verhalten erklärbar ist, hat weitreichende Implikationen für die Modellierung des zugrundeliegenden Systems. So ließen sich mit deterministischen Modellen, kritische Parameter untersuchen, die das Langzeitverhalten des Systems drastisch verändern könnten. Methoden aus der nichtlinearen Dynamik ermöglichen es zudem Vorhersagen über das Kurzzeitverhalten eines Systems (Ragwitz-Methode, (Ragwitz und Kantz 2002), seine Dimensionalität (falsche nächste Nachbarn, (Kennel et al. 1992), Korrelations-Dimension, (Grassberger und Procaccia 1983), Stabilität (Lyapunov-Exponenten, (Kantz 1994) und Beeinflussbarkeit (instabile periodische Orbits, (So et al. 1996) zu treffen.

#### 2.4.2. Falsche nächste Nachbarn

Für viele Methoden der nichtlinearen Dynamik ist es notwendig den Phasenraum zu rekonstruieren (siehe Abschnitt 2.1.). Die Methode der falschen nächsten Nachbarn ist ein Verfahren, um die minimal benötigte Einbettungsdimension  $d$  zu finden (Kennel et al. 1992). Bei der korrekten Einbettungsdimension geht man davon aus, dass die unmittelbare Nachbarschaft jeden Punktes im rekonstruierten Phasenraum der Nachbarschaft des tatsächlichen Phasenraums entspricht. Beide sind topologisch identisch. Ist die Einbettungsdimension jedoch zu niedrig werden Punkte fälschlicherweise in die Nachbarschaften anderer Punkte projiziert. Diese werden als falsche Nachbarn bezeichnet. Mathematisch ist der Anteil falscher nächster Nachbarn für eine gegebene Einbettungsdimension  $d$  wie folgt definiert (Hegger et al. 1999):

$$\begin{aligned}
 & \text{FNN}(d) \\
 &= \sum_i \frac{\theta \left( \frac{|x_{i+1} - n(x_i)_{j+1}|}{\|\mathbf{x}_i^d - \mathbf{n}_{xi}^d\|} - \text{Rtol} \right)}{\theta \left( \sqrt{(\|\mathbf{x}_i^d - \mathbf{n}_{xi}^d\|)^2 - (|x_{i+1} - n(x_i)_{j+1}|)^2} - \text{SD}(X) * \text{Atol} \right)}, \quad (26)
 \end{aligned}$$



Wobei  $\theta$  die Heaviside-Funktion,  $\|\dots\|$  die Distanz zweier Punkte, SD die Standardabweichung,  $i$  den Zeitindex von  $x$  und  $j$  den Zeitindex  $n$  angibt.  $n(x_i)_{j+1}$  beschreibt den nächsten Nachbarn von  $x_i$ , welcher um einen Zeitpunkt iteriert wurde.  $R_{tol}$  bezeichnet einen Grenzwert, der angibt, ab wann ein Nachbar als falsch bezeichnet wird.  $A_{tol}$  ist ein Grenzwert zum Ausschluss von Punkten, die initial bereits zu weit auseinander liegen und entsprechend, selbst wenn es sich um falsche Nachbarn handelt, sich nicht weiter voneinander entfernen können. FNN wird i. d. R. prozentual als Funktion der Einbettungsdimension  $d$  aufgetragen (siehe Abb. 12b). Der Wert für welchen FNN gegen null geht kann als Einbettungsdimension zur Phasenraumrekonstruktion verwendet werden (Kennel et al. 1992).

### 2.4.3. Ragwitz-Kriterium

Eine weitere Möglichkeit zur Phasenraumrekonstruktion bietet das sog. Ragwitz-Kriterium, wobei hier  $d$  und  $\tau$  co-optimiert werden können (Ragwitz und Kantz 2002). Die Idee dahinter ist zunächst ähnlich der FNN-Methode, da man sich wiederum die Nachbarschaft jeden Punktes im Phasenraum zunutze macht. Selbst bei Vorhandensein chaotischer Dynamik sollten die nächsten Nachbarn jeden Punktes bei korrekter Einbettungsdimension über kurze Zeit eine ähnliche Entwicklung wie die Punkte selbst nehmen. Bei zu niedriger Dimension finden sich wiederum falsche Nachbarn, welche im Zeitverlauf erratisch die Position wechseln. Für beliebige Kombinationen  $d$  und  $\tau$  wird nun jeder um einen Zeitpunkt iterierte Punkt des Phasenraums anhand des Mittelwertes aller iterierten nächsten Nachbarn vorhergesagt:

$$\hat{\mathbf{x}}_{t+1}^{d_x}(d, \tau) = \frac{1}{|U_\varepsilon(\mathbf{x}_t^{d_x})|} \sum_{\mathbf{x}_{t-\Delta t}^{d_x} \in U_\varepsilon(\mathbf{x}_t^{d_x})} \mathbf{x}_{t-\Delta t+1}^{d_x}, \quad (27)$$

wobei  $\hat{\mathbf{x}}_{t+1}^{d_x}$  die Vorhersage des Zustandes  $\mathbf{x}_t$  zum Zeitpunkt  $t+1$  ist.  $\mathbf{x}_{t-\Delta t+1}$  beschreibt den um einen Zeitpunkt iterierten Nachbarn aus der Nachbarschaft  $U$  mit Nachbarschaftsradius  $\varepsilon$ . Der Index  $t-\Delta t$  deutet an, dass der Nachbar aus der Vergangenheit von  $\mathbf{x}_t$  stammen soll. Als Gütekriterium für eine optimale Prädiktion wird die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (RMSPE, engl.: „Root Mean Squared Prediction Error“) für alle getesteten Parameterkombination  $d$  und  $\tau$  berechnet:

$$\text{RMSPE}(d, \tau) = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^N \left( \mathbf{x}_{t+\Delta t}^{d_x} - \mathbf{x}_t^{d_x} \right)^2}{N}} \quad (28)$$

Die Kombination mit dem kleinsten RMSPE ermöglicht die beste Prädiktion und kann für eine Phasenraumrekonstruktion verwendet werden (Ragwitz und Kantz 2002).

Obwohl sowohl die Methode der FNN als auch das Ragwitz-Kriterium zur Phasenraumrekonstruktion verwendet werden können, optimieren beide Verfahren nach unterschiedlichen Kriterien und liefern unterschiedliche Ergebnisse. FNN optimiert vornehmlich die Geometrie des Phasenraums (Kennel et al. 1992), während Ragwitz die Vorhersagbarkeit optimiert (Ragwitz und Kantz 2002). Für viele Methoden der nichtlinearen Dynamik, wie etwa der Korrelationsdimension, ist vor allem die Geometrie des Phasenraums entscheidend, weshalb hier hauptsächlich die Methode der FNN Anwendung findet. In diesem Fall wird der Parameter  $\tau$  üblicherweise über das erste Minimum der Auto-Transinformation bestimmt (Fraser und Swinney 1986). Die kombinierte Anwendung der FNN und der Auto-Transinformation oder Auto-Korrelation wird auch als Chaos Methode bezeichnet (Cao 1997)). Für informationstheoretische Maße wie der TE ist hingegen eine optimale Selbstprädiktion der Zielzeitreihe entscheidend, weshalb dort eher das Ragwitz-Kriterium verwendet wird (Lindner et al. 2011).

#### 2.4.4. Korrelationsdimension

Die Attraktoren von nichtlinearen deterministischen Systemen können teilweise äußerst komplexe Geometrien aufweisen. Im Falle von chaotischer Dynamik sind diese charakteristischerweise oft fraktal d. h. selbstähnlich. Das bedeutet, dass die Form des Attraktors sich keiner spezifischen Größenskala zuordnen lässt. Sie ist skaleninvariant. Während einfache geometrische Körper wie Kugeln oder Kreise ganzzahlige geometrische Dimensionen haben, weisen sog. seltsame Attraktoren chaotischer Systeme gebrochene Dimensionen  $D$  auf. Dies bedeutet z. B. im Falle des Lorenz-Attraktors, mit einer Dimension von 2,05, dass sich die Geometrie weder eindeutig einer Fläche noch einem 3-dimensionalen Körper zuordnen lässt (Kantz und Schreiber 2005). Eine Möglichkeit die fraktale Dimension eines Attraktors zu berechnen ist mit Hilfe der sog. Korrelationsdimension (Grassberger und Procaccia 1983). Hierfür wird zunächst die sog. Korrelationssumme  $C$ , d. h. die Anzahl nächster Nachbarn jeden Punktes im Phasenraum als Funktion des Nachbarschaftsradius  $\epsilon$  berechnet:

$$C(\varepsilon) = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \Theta(\varepsilon - \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|), \quad (29)$$

wobei  $N$  die Gesamtanzahl Punkte,  $\Theta$  die Heaviside-Funktion und  $\|\dots\|$  die Distanz angibt.

$C$  skaliert nach dem Potenzgesetz:

$$C(\varepsilon) \sim \varepsilon^D \quad (30)$$

Durch graphische Darstellung des Logarithmus von  $C$  als Funktion des Logarithmus von  $\varepsilon$  lässt sich  $D$  als Steigung eines linearen Fits über ein hinreichend großes Intervall von  $\log(\varepsilon)$  bestimmen (Grassberger und Procaccia 1983):

$$\log C(\varepsilon) = D \log \varepsilon \quad (31)$$

Für das Kriterium der Selbstähnlichkeit muss sich der lineare Fit über mehrere Skalenniveaus erstrecken und die Steigung konstant bleiben (Kantz und Schreiber 2005). Zur Veranschaulichung wird deshalb oft die lokale Steigung als Funktion von  $\log(\varepsilon)$  aufgetragen (Abb. 13c). Um sicherzustellen, dass die gefundene Dimension ein deterministisches und kein stochastisches System repräsentiert wird diese für sukzessive steigende Einbettungsdimensionen berechnet. Bei einem deterministischen System konvergiert die Korrelationsdimension bei genügender Einbettungsdimension. Im stochastischen Fall ist die Einbettungsdimension in jedem Falls gleich der Korrelationsdimension, da eine stochastische Variable i. d. R. alle verfügbaren Freiheitsgrade im Phasenraum ausfüllt (Kantz und Schreiber 2005). Ein weiterer Grund für eine fälschliche Schätzung einer niedrigdimensionalen Korrelationsdimension bei nichtdeterministischen Daten sind zeitliche Korrelationen (Theiler 1986), da die Korrelationssumme (Gleichung 29) nur für nichtkorrelierte Punkte im Phasenraum gültig ist (Kantz und Schreiber 2005). Entsprechend muss zunächst das Zeitintervall gefunden werden, in welchem jeder Punkt des Phasenraums im Mittel zeitlich korreliert. Alle Punkte, die einen zeitlichen Abstand kleiner diesem Intervall haben werden bei der Berechnung der Korrelationssumme ausgeschlossen. Eine Möglichkeit dieses sog. Theiler-Fenster zu finden ist mittels eines Raum-Zeit-Separations-Diagramm (Provenzale et al. 1992), siehe Abb. 13b für ein Beispiel). Hierbei wird der Anteil von Paaren im Phasenraum als Funktion ihrer Abstände und ihrer zeitlichen Distanz aufgetragen. Das

Zeitintervall, bei welchem sich der Abstand von Punkten im Mittel nicht mehr ändert wird als Theiler-Fenster gewählt.

### 2.4.5. Lyapunov-Exponent

Neben der Selbstähnlichkeit seltsamer Attraktoren ist auch die sensitive Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen ein charakteristisches Merkmal nichtlinearer deterministischer Systeme. Dies zeigt sich im Phasenraum dadurch, dass benachbarte Bahnen nach  $\Delta t$  Zeiteinheiten mit exponentieller Geschwindigkeit divergieren.

$$\delta_{\Delta t} \approx e^{\lambda t} \delta_{t_0}, \quad (32)$$

wobei  $\delta_{t_0}$  den initialen Abstand zweier benachbarter Punkte und  $\delta_{\Delta t}$  den Abstand dieser Punkte nach  $\Delta t$  Zeiteinheiten beschreibt.  $\lambda$  ist die Expansionsrate und wird als Lyapunov-Exponent bezeichnet. Bei negativem Exponenten konvergieren und bei positivem Exponenten divergieren benachbarte Bahnen exponentiell im Phasenraum (Kantz und Schreiber 2005).

Zur Schätzung von  $\lambda$  wird der Abstand von jedem iterierten Punkt zu jedem iterierten Nachbarn innerhalb seiner Nachbarschaft  $U$  und schließlich über alle Punkte des Phasenraums gemittelt (Kantz 1994):

$$\delta(\Delta t) = \frac{1}{N} \sum_{t_0=1}^N \log \left( \frac{1}{|U(\mathbf{x}_{t_0})|} \sum_{\mathbf{x}_t \in U(\mathbf{x}_{t_0})} \|\mathbf{x}_{t_0+\Delta t} - \mathbf{x}_{t+\Delta t}\| \right), \quad (33)$$

wobei  $N$  die Gesamtanzahl Punkte im Phasenraum und  $\|\dots\|$  die Distanz zweier Punkte beschreibt. Wie bei der Korrelationsdimension kann  $\lambda$  schließlich über die Steigung eines linearen Fits von  $\log(\delta_{\Delta t})$  über  $\log(t)$  ermittelt werden (siehe Abb. 13d). Theoretisch gibt es für jede Dimension des Phasenraums einen Lyapunov-Exponenten. Mit der oben beschriebenen Methode wird jedoch nur der maximale Exponent bestimmt (Kantz 1994).

#### 2.4.6. Instabile periodische Orbits

Im Phasenraum nichtlinearer deterministischer Systeme bilden sog. instabile periodische Orbits das Grundgerüst ihrer Unvorhersagbarkeit. Dabei handelt es sich um geschlossene Trajektorien der Periode  $T$ . Sie sind instabil, da Punkte, die sich diesen Orbits nähern je nach Richtung der Annäherung entweder angezogen oder abgestoßen werden. Im einfachsten Fall handelt es sich um Fixpunkte der Periode eins. Durch Kenntnis dieser besonderen Punkte kann das Systemverhalten in ihrer Nähe Punkte massiv beeinflusst werden. Dies könnte z. B. in adaptiven Kontrollstrategien wie sie z. B. zurzeit im Rahmen der sog. „Closed Loop Stimulation“ bei Parkinson diskutiert werden Anwendung finden (Little et al. 2013). Eine Strategie, um solche Punkte zu finden sieht vor, benachbarte Punkte im Phasenraum auf diesen periodischen Orbits anzureichern und anschließend ein Histogramm des Phasenraums zu erstellen (So et al. 1996). Die Phasenraumkoordinaten, die nach dieser Transformation am häufigsten besucht werden, entsprechen demnach den periodischen Orbits. Im linearen Fall und einen einfachen Fixpunkt ist eine solche Transformation leicht zu finden (Kantz und Schreiber 2005).

Gegeben sei eine lineare Abbildung:

$$x_{n+1} = ax_n + b, \quad (34)$$

Da der Fixpunkt jeden Punkt auf sich selbst abbildet gilt:

$$x_{n+1} = x_n \quad (35)$$

Nach Umformung von Gleichung 34 gilt für den Fixpunkt:

$$x_f = \frac{b}{(1-a)} \quad (36)$$

Um einen beliebigen Punkt  $x_k$  auf  $x_f$  abzubilden wird Gleichung 34 nach  $b$  umgestellt und in Gleichung 36 eingesetzt:

$$\hat{x}_k = \frac{x_{k+1} - x_k a}{(1-a)}, \quad (37)$$

Wobei für die Steigung  $a$  gilt:

$$a = \frac{x_{k+2} - x_{k+1}}{x_{k+1} - x_k} \quad (38)$$

Für die Anwendung einer solchen Transformation auf nichtlineare Systeme bedient man sich eines Tricks. Zwar lassen sich Attraktoren nichtlinearer Systeme auf globaler Ebene nicht als lineares System beschreiben, sie sind jedoch lokal linear approximierbar, indem die Steigung aus Gleichung 37 abschnittsweise berechnet wird. Als zusätzliche Optimierung des Verfahrens wird  $a$  um einen Term ergänzt, welcher ermöglicht, dass nur Punkte in der Nähe von Fixpunkten auf diese projiziert werden. Weiter entfernte Punkte werden hingegen zufällig gestreut (So et al. 1996):

$$a = \frac{x_{k+2} - x_{k+1}}{x_{k+1} - x_k} + \zeta R(x_{k+1} - x_k), \quad (39)$$

wobei  $R$  eine uniform verteilte zufällige Zahl aus dem Intervall  $[-1,1]$  und  $\zeta$  den Grad der Streuung darstellt. Die Transformation kann beim gleichen Datensatz viele Male hundert Male wiederholt werden, wobei  $R$  jedes Mal zufällig neu gewählt wird. Ein Histogramm des Phasenraums offenbart schließlich an den Häufungspunkten die Fixpunkte des Attraktors. Ein Surrogat-Test (für die Generierung von Surrogaten: siehe nächster Abschnitt) ermittelt die statistische Signifikanz des ermittelten Fixpunktes entsprechend:

$$T_i = \frac{(\text{transf. Daten})_i - (\text{Mittelwert transf. Surrogate})_i}{(\text{SD transf. Surrogate})_i}, \quad (40)$$

Wobei  $T_i$  die Teststatistik des  $i$ -ten Bins des Histogramms und  $SD$  die Standardabweichung bezeichnet. Falls  $T_i$  größer als 1,96 ist, liegt sie im 97,5 Perzentil der Surrogatverteilung und wird als signifikant betrachtet (Milton und Jung 2003). Beispiele sind in Abbildung 15 dargestellt.

#### 2.4.7. Surrogat-Test auf Nichtlinearität

Obwohl die hier beschriebenen Methoden in erster Linie die Eigenschaften nichtlinearer deterministischer Systeme beschreiben, können unter bestimmten Voraussetzungen lineare Systeme zu falsch positiven Ergebnissen führen (Schreiber und Schmitz 1997). So führen etwa lineare stochastische Systeme mit langanhaltenden Autokorrelationen zu fälschlicherweise niedrig geschätzten Korrelationsdimensionen. Eine Möglichkeit die

Nullhypothese zu prüfen, ob der gemessenen Aktivität ein lineares stochastisches System zugrunde liegt, sind spezielle Surrogat-Tests. Hierbei werden aus den experimentell erhobenen Daten  $n$  Surrogate erstellt, die sich nicht in ihren linearen Eigenschaften, d. h. in ihren Frequenzeigenschaften und ihrer Autokorrelation, wohl aber in ihrer zeitlichen Dynamik unterscheiden. Anschließend wird eine beliebige nichtlineare Statistik sowohl auf die ursprünglichen Daten wie auch auf die Surrogate angewandt. Falls die Statistik der Realdaten im unteren 2,5 oder oberen 97,5 Perzentil der Surrogatverteilung liegt, kann die Nullhypothese eines linearen stochastischen Systems verworfen werden. Der Algorithmus zur optimalen Generierung von Surrogatdaten ist wie folgt (Schreiber und Schmitz 1996):

- 1) Fouriertransformation der ursprünglichen Daten  $x_n$ :

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-\frac{i2\pi}{N}kn}, \quad (41)$$

wobei  $X(k)$  die  $k$ -te spektrale Komponente,  $N$  die Gesamtanzahl Datenpunkte und  $i$  die imaginäre Einheit ist.

- 2) Randomisierung der Phasen. Diese sind definiert als:

$$\Phi(k) = \arctan\left(\frac{X_{im}}{X_{re}}\right), \quad (42)$$

wobei  $x_{im}$  der Imaginärteil und  $X_{re}$  der Realteil von  $X$  aus Gleichung 41 ist.

- 3) Anwendung der inversen Fouriertransformation:

$$X(n) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} x_k e^{\frac{i2\pi}{N}kn}, \quad (43)$$

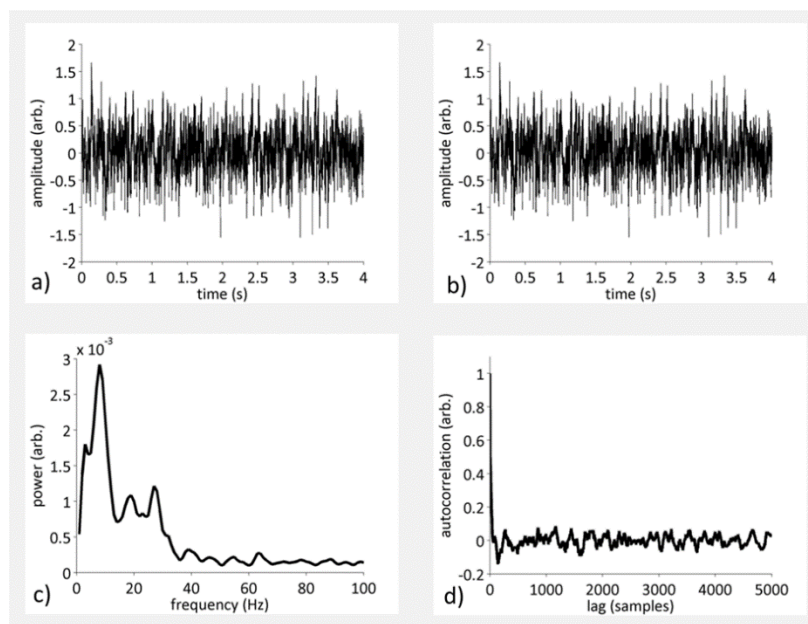
wobei  $X(n)$  der  $n$ -te Datenpunkt,  $N$  die Gesamtanzahl Datenpunkte und  $i$  die imaginäre Einheit ist.

Die folgenden Schritte werden anschließend beliebig oft wiederholt:

- 3.1) Sortieren der Ränge der Surrogat-Daten entsprechend der Ränge der ursprünglichen Daten.

- 3.2) Fouriertransformation der sortierten Surrogatdaten.
- 3.3) Austausch der Amplituden der Surrogatdaten mit den Amplituden der ursprünglichen Daten.
- 3.4) Anwendung der inversen Fouriertransformation.

Dieser Algorithmus wird als Amplituden-angepasste Phasenrandomisierung bezeichnet (engl.: Amplitude-adjusted Phase-randomized Surrogates“). Üblicherweise werden mindestens 1000 Surrogate erzeugt. Eine beispielhafte Anwendung ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Generierung von Surrogatdaten auf Basis von LFP-Daten.** a) Originaldaten, b) Surrogatdaten, c) überlagertes Frequenzspektrum beider Datensätze, d) überlagerte Autokorrelation beider Datensätze. Der Unterschied beider Datensätze ist mit einer mittleren Abweichung von  $-8.59 \cdot 10^{-6}$  nicht wahrnehmbar. Die linearen Eigenschaften sind entsprechend identisch. frequency: Frequenz, amplitude: Amplitude, time: Zeit.

Theoretisch kann jede beliebige nichtlineare Statistik für den Surrogat-Test verwendet werden. Bei einem Vergleich unterschiedlicher Methoden konnte jedoch vor allem eine Zeit-Invertierungs-Statistik  $Q$  als höchst sensitiv gefunden werden (Schreiber und Schmitz 1997):

$$Q_t = \langle (x_t - x_{t-1})^3 \rangle, \quad (44)$$

wobei  $x_t$  den Datenpunkt  $x$  zum Zeitpunkt  $t$  und  $\langle \dots \rangle$  das arithmetische Mittel beschreibt.



## 2.5. Mathematische Modelle und Verteilungen

### 2.5.1. Lorenz-System

Das Lorenz-System ist ursprünglich als Modellsystem zur Charakterisierung des Langzeitverhaltens der Erdatmosphäre entwickelt worden. Es handelt sich dabei um ein System aus drei gekoppelten nichtlinearen gewöhnlichen Differentialgleichungen (Lorenz 1963):

$$\begin{aligned}\dot{X} &= a(Y - X) \\ \dot{Y} &= X(b - Z) - Y \\ \dot{Z} &= XY - cZ\end{aligned}\tag{45}$$

Lorenz erkannte damals, dass das System für bestimmte Parameterwerte ( $a = 10$ ,  $b = 28$ ,  $c = 8/3$ ) eine sensitive Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen zeigt. Entsprechend können kleine Abweichungen im Modell zu völlig unterschiedlichen Wetterverläufen führen. Mit dieser Beobachtung prägte Lorenz den sog. Schmetterlingseffekt, wonach der Flügelschlag eines Schmetterlings in Brasilien einen Tornado in Texas auslösen könnte (Lorenz 1963). Trotz seiner ursprünglichen Funktion als Atmosphärenmodell wird das Lorenz-System hauptsächlich als einfaches Modellsystem für chaotische Dynamik genutzt. Das System ist inzwischen gut charakterisiert. Im Phasenraum bildet das System einen seltsamen Attraktor mit fraktaler Dimension von  $\approx 2,05$  (Grassberger und Procaccia 1983). Aufgrund seiner sensitiven Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen weist das System einen positiven maximalen Lyapunov-Exponenten von 0,91 auf (Sprott 2003). Das Phasenraum-Porträt bzw. der seltsame Attraktor ist in Abbildung 12c dargestellt.

### 2.5.2. Logistische Gleichung

Die logistische- oder auch Verhulst-Gleichung ist ein einfaches mathematisches Modell zur Beschreibung von Populationsdynamiken. Es handelt sich dabei um eine diskrete iterative Abbildung zweiter Ordnung (May 2012; Ausloos und Dirickx 2006):

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n),\tag{46}$$

wobei  $x_n$  das Verhältnis der existierenden Population zur gesamtöglichen Population beschreibt. Das Produkt  $rx_n$  simuliert die Reproduktion der Population, welche für kleine  $x_n$  proportional zur aktuellen Population ist. Die Differenz  $1-x_n$  beschreibt das Aussterben bzw. Verhungern der Population für große  $x_n$ . Die Populationsdynamik ist maßgeblich von dem Parameter  $r$  abhängig. Für Werte zwischen null und eins stirbt die Population definitiv aus. Ein sukzessives Erhöhen des Parameters von eins auf 3,57 führt zu oszillierendem Verhalten, wobei sich die Perioden sukzessiv verdoppeln. Für Werte ab 3,57 scheint die Dynamik vollkommen irregulär und Chaos tritt ein (Ausloos und Dirickx 2006). Im Rahmen dieser Arbeit wurde die logistische Gleichung mit einem Parameterwert von 3,576 verwendet, um Kopplungsmodelle mit chaotischer Dynamik zu erzeugen (Kapitel 5). Der maximale Lyapunov-Exponent bei diesem Parameter ist positiv und beträgt 0,87. Im Rahmen der Validierung der implementierten Toolbox wurde der Parameter  $a = 3,92$  gesetzt (Kapitel 4). Hier ergibt sich ein positiver Lyapunov-Exponent von 0,52 (McCartney 2011).

### 2.5.3. Gauß-Verteilungen

In Kapitel 4 werden uni- und bivariate Gauß- bzw. Normalverteilungen als einfache Modelle stochastischer Variablen genutzt, um implementierte Methoden aus der Informationstheorie zu validieren. Eine  $d$ -dimensionale Gauß-Verteilung wird durch seine Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion charakterisiert (Koch 2000):

$$f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = \frac{1}{\sqrt{|\boldsymbol{\Sigma}|}(2\pi)^d}} e^{(-\frac{1}{2}(\mathbf{x}-\boldsymbol{\mu})\boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{x}-\boldsymbol{\mu}))}, \quad (47)$$

wobei  $\boldsymbol{\mu}$  ein  $1 \times d$  dimensionaler Vektor mit den Mittelwerten der univariaten Verteilungen und  $\boldsymbol{\Sigma}$  eine  $d \times d$  dimensionale Matrix mit den Varianzen und Kovarianzen der Einzel- und Gesamtverteilungen darstellt.

Die Entropie einer univariaten Gaußverteilung ist analytisch exakt zu berechnen (Lazo und Rathie 1978):

$$H = \frac{1}{2} \log_2(2\pi e \sigma^2), \quad (48)$$

mit der Standardabweichung  $\sigma$ .

Gleiches gilt für die Transinformation einer bivariaten Verteilung (Kraskov et al. 2004):

$$I(x; y) = -\frac{1}{2} \log_2 \left( 1 - \frac{\sigma_{xy}^2}{\sigma_x \sigma_y} \right), \quad (49)$$

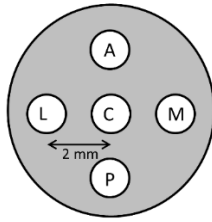
wobei  $\sigma_{xy}^2$  die Kovarianz von x und y darstellt.

## 2.6. *Elektrophysiologie*

### 2.6.1. Lokale Feldpotentiale

Um Rückschlüsse auf die Dynamik neuronaler Aktivität zu ziehen ist es von Vorteil diese direkt in relevanten Hirnarealen zu messen. Eine Möglichkeit neuronale Aktivität aufzuzeichnen ist mittels sog. Makroelektroden. Diese zeichnen sich gegenüber sog. Mikroelektroden durch einen größeren Durchmesser aus. Während Mikroelektroden Einzelzellaktivität aufzeichnen, messen Makroelektroden die kombinierten Potentiale tausender Neurone in der unmittelbaren Nähe der Sonde. Die hierbei gemessenen Signale werden als lokale Feldpotentiale (LFP) bezeichnet. Das LFP repräsentiert die summierten postsynaptischen Potentiale der gemessenen Neurone und entspricht somit größtenteils der Eingangsaktivität im untersuchten Gewebe (Buzsáki et al. 2012).

Die in der Arbeit verwendeten Makroelektroden waren Teil sog. kombinierter Mikro-/Makroelektroden (Kapitel 6). Diese bestanden aus einem 0,8 mm breiten niedrigohmigen Makroring (ca. 1 k $\Omega$ ) aus rostfreiem Stahl und einer 1,5 mm langen, 4 $\mu$ m breiten, hochohmigen Mikrospitze (1-2 M $\Omega$ ) aus Wolfram. Bis zu fünf Elektroden können gleichzeitig in einer sog. Ben-Gun verwendet werden (Abb. 6). Der Abstand jeder Elektrode zueinander beträgt 2 mm. Die LFP die im Rahmen der Arbeit verwendet wurden, wurden mit einer Abtastfrequenz von 2456 Hz im Rahmen der Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation aufgezeichnet. Beispiele für aufgezeichnete LFP-Zeitreihen sind in Abbildung 7a-b dargestellt.

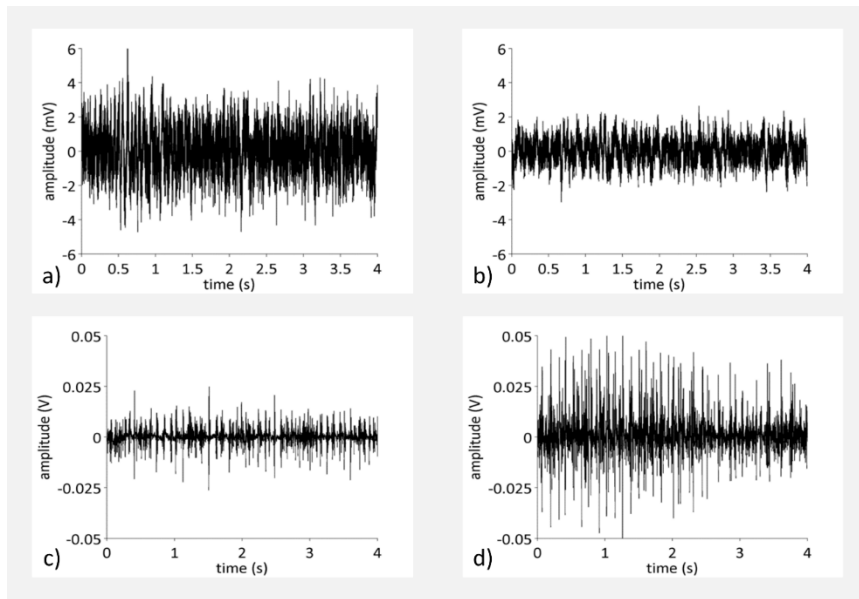


**Abbildung 6: Ben-Gun Anordnung.** C: Zentrale Elektrode, A: anteriore Elektrode, L: laterale Elektrode, M: mediale Elektrode, P: posteriore Elektrode.

### 2.6.2. Elektromyographie

Mit Hilfe der Elektromyographie (EMG) lassen sich elektrische Potentialänderungen von Muskeln aufzeichnen (Merletti und Farina 2016). Genauer handelt es sich um summierte Muskelaktionspotentiale, welche nach Eintreffen eines Aktionspotentials an der neuromuskulären Endplatte einer Muskelfaser durch Öffnung spannungsgesteuerter Calcium- und Natriumkanäle entstehen. Die entstandenen Muskelaktionspotentiale führen zu einer mechanischen Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten was letztlich die Kontraktion der Muskelfaser bewirkt (Müller und Frings 2007). Die Amplitude des EMG ist abhängig davon wie viele Muskelfasern gleichzeitig aktiv sind.

Wie bei verwandten Verfahren wie dem EEG, kann ein EMG über invasive Nadelelektroden oder über oberflächlich angebrachte Klebelektroden abgeleitet werden. Die im Rahmen der Studie abgeleiteten EMG wurden mittels Klebelektroden bei einer Abtastrate von 2456 Hz aufgezeichnet. Hierbei wurde eine bipolare Referenzierung verwendet. Das bedeutet, dass eine Elektrode auf dem Muskel und eine Elektrode auf eine möglichst elektrisch neutrale Stelle geklebt wird. Das letztlich aufgezeichnete Signal entsteht durch Differenz der Signale beider Elektroden. Die bipolare Referenz bewirkt eine Verbesserung der Signalqualität durch Subtraktion von Messrauschen (Merletti und Farina 2016). Beispielhafte EMG-Aktivität ist in Abbildung 7c-d dargestellt.



**Abbildung 7: Darstellung elektrophysiologischer Zeitreihen.** a) LFP während einer Halte-Kondition eines Armes. b) LFP während einer Ruhe-Kondition c) EMG-Aktivität während einer Ruhe-Kondition. d) EMG-Aktivität während einer Halte-Kondition eines Armes.

## Kapitel 3

# Zeitlich- und räumlich- aufgelöste Rekurrenz-Perioden-Analyse

### 3.1. *Motivation*

Oszillatorische Phänomene sind in vielen wissenschaftlichen Themengebieten weit verbreitet. So finden sie sich z. B. in der Chemie bei der Belousov-Zhabotinsky Reaktion (Hudson und Mankin 1981), bei Räuber-Beute Beziehungen in der Biologie (Danca et al. 1997), dem El-Niño Phänomen in der Klimaforschung (Timmermann et al. 2018) und insbesondere bei elektrophysiologischen Ableitungen in den Neurowissenschaften (Oswal et al. 2013). Klassischerweise werden solche rhythmischen Aktivitäten mittels spektraler Analysemethoden wie der Fourier- oder Wavelet-Analyse untersucht (Muthuswamy und Thakor 1998). Eine wesentliche Eigenschaft dieser Methoden ist die Annahme, dass sich das oszillatorische Signal am besten durch eine Überlagerung von Sinus- oder sinusähnlichen Schwingungen beschreiben lässt. In der Natur werden jedoch auch nicht-sinusoidale Oszillationen beobachtet (Philander und Fedorov 2003; Cole und Voytek 2017). Solche nicht-sinusoidalen Oszillationen werden durch klassische Methoden schlecht repräsentiert, da sie zur Bildung von Harmonischen und Sub-Harmonischen im Frequenzspektrum führen (siehe Abb. 8d), welche mitunter die reale, zugrundeliegende Frequenz maskieren können. Zudem können nicht-sinusoidale Oszillationen zu falsch positiven Ergebnissen bei abgeleiteten Methoden, wie etwa der Phasen-Amplituden Kopplung, führen (Lozano-Soldevilla et al. 2016; Gerber et al. 2016). Eine weitere Annahme klassischer Verfahren ist eine vorhandene Periodizität des Signals. Zwar ermöglichen Weiterentwicklungen wie die Kurzzeit-Fourier-Transformation oder die diskrete Wavelet-Transformation zeitaufgelöste Analysen durch zeitliche Fensterung, doch wird auch hier die Periodizität zumindest über die Länge des gewählten Fensters

(bzw. die Anzahl Zyklen beim Wavelet) vorausgesetzt. Studien aus unterschiedlichen Fachgebieten beobachten jedoch häufig oszillatorische Aktivität, die nur nahezu periodisch ist. Solche Aktivität führt im klassischen Frequenzspektrum im Fall von „fast periodischer Aktivität“ (Li et al. 2011) zu breiten Spitzen und im Fall von sog. „quasi-periodischer“ (Yousefi et al. 2018; Ko et al. 2011; Thompson et al. 2014) Aktivität zu Spitzen bei Linearkombinationen nicht ganzzahlig vielfacher Fundamentalfrequenzen.

Eine Alternative zu klassischen Analysemethoden stellen Verfahren aus der Rekurrenzanalyse dar. Diese haben den Vorteil, dass sie keine Grundannahmen gegenüber der Form und der Periodizität der Oszillation voraussetzen. Ich werde im Folgenden zunächst das etablierte Konzept der Rekurrenz-Wahrscheinlichkeits-Dichte einführen und dann, basierend darauf, zwei davon abgeleitete Weiterentwicklungen vorstellen.

### 3.2. Rekurrenz-Perioden-Dichte

Ein Zustand  $\mathbf{x}_{t+\Delta t}$  im  $d$ -dimensionalen Phasenraum ist rekurrent, wenn er sich nach  $\Delta t$  Zeitpunkten wieder innerhalb einer Nachbarschaft  $U_\varepsilon$  von  $\mathbf{x}_t$  befindet:

$$\mathbf{x}_{t+\Delta t}^{d_x} \in U_\varepsilon(\mathbf{x}_t^{d_x}) \quad (50)$$

Für den Grenzwert  $\varepsilon \rightarrow 0$  ist  $\mathbf{x}_{t+\Delta t}$  periodisch mit Periode  $\Delta t$ . Basierend auf dieser Definition definierte Little et al. die Periode einer Rekurrenz als Differenz (Little et al. 2007):

$$T = (t + \Delta t - \rho) - (t + \gamma), \quad (51)$$

wobei  $\gamma$  die zeitliche Differenz zwischen  $\mathbf{x}_t$  und dem ersten Austreten von  $\mathbf{x}_t$  aus  $U_\varepsilon$  repräsentiert.  $\rho$  ist die zeitliche Differenz zwischen  $\mathbf{x}_t$  nach Wiedereintritt in  $U_\varepsilon$  und  $\mathbf{x}_{t+\Delta t}$  (Abb. 8a). Ausgehend von der Hauptdiagonalen, lässt sich  $T$  alternativ als Abstand zwischen vertikalen oder horizontalen Linien im Rekurrenz-Plot beschreiben (siehe Abschnitt 2.3., (Eckmann et al. 1987)). Indem man  $T$  für jeden Phasenraum-Vektor berechnet, kann man ein Histogramm  $R(T)$  erstellen, welches die Häufigkeiten aller Rekurrenz-Perioden von  $T = 1$  bis  $T = T_{\max}$  darstellt.

Durch Normierung von  $R(T)$  über die Gesamtanzahl Rekurrenzen lässt sich die Rekurrenz-Perioden-Dichte berechnen (Little et al. 2007):

$$P(T) = \frac{R(T)}{\sum_{i=1}^{T_{\max}} R(i)}, T = 1 \dots T_{\max} \quad (52)$$

Die Rekurrenz-Perioden-Dichte quantifiziert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Rekurrenz der Periode  $T$ .

### 3.3. SREPA und TREPA

Das in der Literatur beschriebene Verfahren der Rekurrenz-Perioden-Dichte weist vier Limitierungen auf, welche eine Weiterentwicklung der Methode rechtfertigen.

- 1) In der von Little et al. vorgeschlagenen Methode wird  $P(T)$  über alle möglichen Rekurrenz-Perioden berechnet. Dies ist vor allem bei verrauschten Signalen mit hoher Abtastrate wenig sinnvoll, da in diesem Fall niedrige Rekurrenz-Perioden in Abhängigkeit des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und des gewählten Nachbarschaftsradius überrepräsentiert sind. Es kommt hierbei zu zufälligen Aus- und Wiedereintritten kurzer Dauer aus der Nachbarschaft von Punkten, was als deutliche Spitze im Rekurrenz-Perioden-Dichten-Histogramm sichtbar wird. Vor allem in den Neurowissenschaften sind meist Perioden bzw. Frequenzen innerhalb eines definierten Intervalls von Interesse und physiologischer Relevanz (ca. 1 - 500 Hz, (Buzsáki und Draguhn 2004)). Indem man  $P(T)$  nur innerhalb eines Intervalls  $T_{\min} \dots T_{\max}$  berechnet, wird das Auftreten von Rekurrenzen nur über die relevanten Perioden gewichtet und das Rauschen entsprechend gefiltert:

$$P(T) = \frac{R(T)}{\sum_{i=T_{\min}}^{T_{\max}} R(i)}, T = T_{\min} \dots T_{\max} \quad (53)$$

- 2) Eine weitere Limitierung ist der Bias von  $P(T)$  gegenüber langen Rekurrenz-Perioden. Im theoretischen Fall eines unendlich langen Datensatzes ist das Auftreten jeder Rekurrenz im Phasenraum *a priori* gleichwahrscheinlich. Bei der Schätzung von  $P(T)$  anhand eines endlichen Datensatzes kann jede Rekurrenz  $T$  jedoch nur höchstens  $T_{\max} - (T - 1)$  mal auftreten. Um diesen linearen Bias zu



kompensieren, kann  $R(T)$  über die möglichen Auftretenshäufigkeiten normalisiert werden:

$$R_*(T) = \frac{R(T)}{T_{\max} - (T - 1)} \quad (54)$$

- 3) Die Schätzung von  $P(T)$  ist stark abhängig von der Wahl des Nachbarschaftsradius  $\varepsilon$ . Wenn  $\varepsilon$  zu klein gewählt wird, kann es häufig passieren, dass sich Rekurrenzen „verpassen“ und viele Nachbarschaften leer bleiben, wodurch es zu einer Zunahme von statistischen Fehlern kommt. Wenn  $\varepsilon$  zu groß gewählt wird, nehmen hingegen die systematischen Fehler zu, da Rekurrenz-Perioden unterschätzt werden können. Dabei werden Rekurrenz-Perioden für jede Vergrößerung von  $\varepsilon$  um ein Vielfaches  $a$  der Abtast-Periode  $1/f_s$  ca. um zwei Datenpunkte unterschätzt (siehe Abb. 8a):

$$R_{\text{err}}(T, \varepsilon_{\text{err}}) = R(T) - 2a, \quad (55)$$

wobei gilt:

$$\frac{\varepsilon_{\text{err}}}{2} = \frac{\varepsilon}{2} + a * \frac{1}{f_s} \quad (56)$$

Um die Wahl des Parameters  $\varepsilon$  effektiv zu eliminieren, sollte  $P(T)$  statt für einen einzelnen Wert über ein Intervall  $\varepsilon_{\min} \dots \varepsilon_{\max}$  berechnet werden:

$$P(T, \varepsilon) = \frac{R(T, \varepsilon)}{\sum_{i=T_{\min}}^{T_{\max}} R(i, \varepsilon)}, T = T_{\min} \dots T_{\max} \quad (57)$$

Bei Betrachtung eines solchen räumlich aufgelösten Rekurrenz-Perioden-Spektrums (engl.: „Spatially-resolved Recurrence Period Spectrum“, SREPS) sind drei interessante Skalenbereiche festzustellen (Abb. 8b). Kleine Skalenbereiche sind dominiert von Rauschen, wobei beim Übergang des Rauschlevels Vielfache der tatsächlich vorhandenen Rekurrenz-Perioden auftreten können. Die Vielfachen entstehen durch rekurrente Phasenraumpunkte, die sich z. T. knapp verfehlen und erst eine oder mehrere Perioden später wieder in die Nachbarschaft eintreten. Auf sehr großen Skalen werden rekurrente Trajektorien teilweise vollständig vom Nachbarschaftsradius umschlossen,

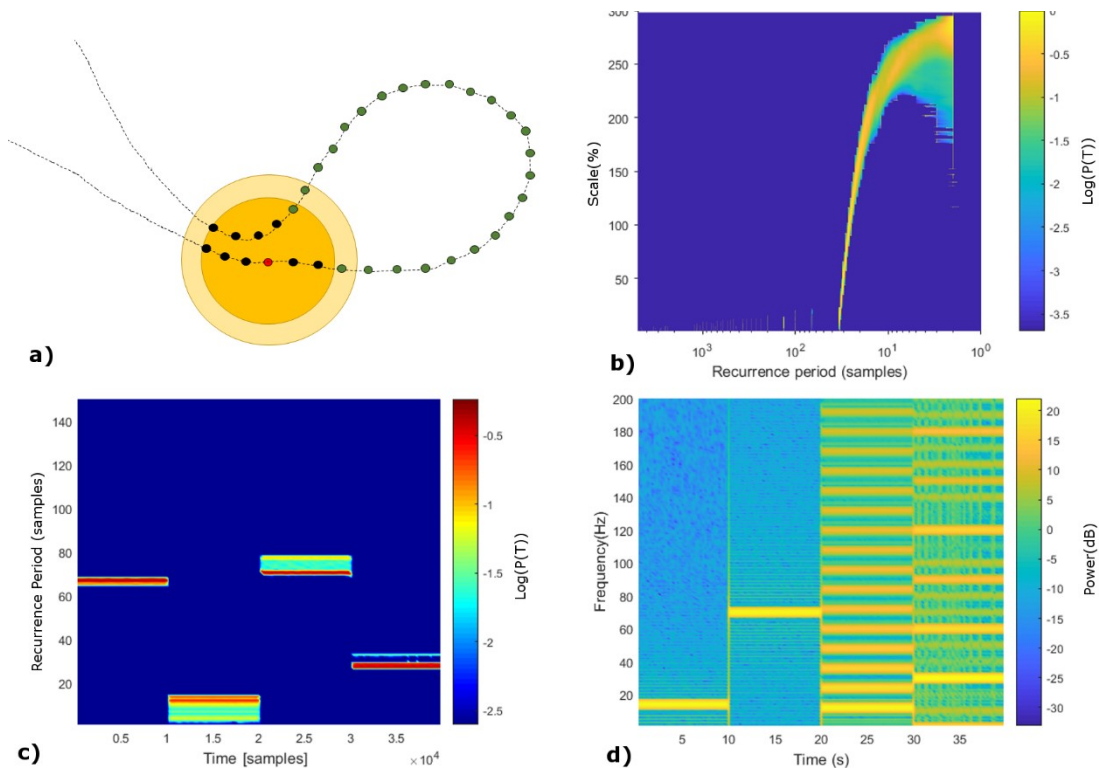
wodurch diese gar nicht als rekurrent detektiert werden können. Im Extremfall wird hierbei der gesamte Phasenraum eingeschlossen. Auf intermediären Skalen werden schließlich relevante Rekurrenzen sichtbar, welche sich als scharfe gekrümmte Linien im SREPS präsentieren (Abb. 8b). Die Krümmung entsteht durch die zunehmende Unterschätzung der Rekurrenz-Perioden durch den größer werdenden Nachbarschaftsradius. Eine optimale Abschätzung der Rekurrenz-Periode lässt sich am Übergang des Rauschlevels finden, da dort systematische und statistische Fehler gleichsam niedrig sind.

- 4) Für neurowissenschaftliche Fragestellungen ist es häufig von Interesse zeitliche Veränderungen oszillatorischer Aktivität in Abhängigkeit einer Intervention, z. B. nach Präsentation eines Stimulus, darzustellen (Milner et al. 1998). Ein wesentlicher Nachteil der etablierten Rekurrenz-Perioden-Dichte ist in diesem Zusammenhang die fehlende zeitliche Auflösbarkeit. In Analogie zur Kurzzeit-Fourier-Transformation kann diese Limitation entsprechend durch eine gefensterter Analyse umgangen werden. Bei diesem zeitaufgelösten Rekurrenz-Perioden-Spektrum (engl.: Time-resolved Recurrence Period Spectrum, TREPS) wird das zu analysierende Signal dabei in  $n$  Segmente  $w_n$  definierter Länge unterteilt und  $P(T)$  für jedes dieser Segmente berechnet:

$$P(T, w_n) = \frac{R_*(T, w_n)}{\sum_{i=T_{\min}}^{T_{\max}} R(i, w_n)}, T = T_{\min} \dots T_{\max} \quad (58)$$

Die Länge der verwendeten Fenster bestimmt die längstmögliche Rekurrenz-Periode und sollte entsprechend der Analysestrategie bzw. Hypothese gewählt werden. Um Randeffekte zu minimieren und kontinuierlichere Übergänge im TREPS darzustellen kann die Berechnung mit teilweise überlappenden Fenstern durchgeführt werden, wobei  $P(T)$  von überlappenden Bereichen gemittelt wird. Eine beispielhafte Berechnung eines TREPS ist in Abbildung 8c dargestellt und wird in Abbildung 8d einer (gefensterten) Kurzzeit-Fourier-Transformation (engl.: „Short-Time Fourier Transform“, STFT, siehe Gleichung 41 für die ungefensterte Fouriertransformation) gegenübergestellt. Hierbei wurde ein Hybridsignal aus vier zusammengeführten Einzelsignalen analysiert: 1) eine 14 Hz Sinusschwingung, 2) 70 Hz Sinusschwingung, 3) 12 Hz Sägezahnschwingung und 4) 30 Hz Rechteckkurve. Jedes dieser Signale war 10000 Datenpunkte lang, wobei zusätzlich 0,9 % weißes Rauschen relativ zur Standardabweichung des

Rohsignals hinzugefügt wurde. Die Periodendauer bzw. Frequenzen der Sinusschwingungen sind sowohl mittels TREPS als auch STFT präzise zu detektieren, wobei beim Übergang vom ersten zum zweiten Signal ein Randartefakt bei der STFT auftritt. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich jedoch bei den nicht-sinusoidalen Signalen. Während beim TREPS auch hier die Perioden hinreichend genau detektiert werden, werden bei der STFT harmonische und subharmonische sichtbar, welche ein deutlich komplexeres Signal suggerieren.



**Abbildung 8: Rekurrenzperiodenanalyse.** a) Schematische Darstellung einer Rekurrenz im Phasenraum. Der rote Punkt stellt den Referenzpunkt und die schwarzen Punkte seine Nachbarn dar. Bei Vergrößerung des Nachbarschaftsradius um das Abtastintervall (hellgelb) wird die Rekurrenzperiode etwa um zwei Datenpunkte unterschätzt. b) Räumlich aufgelöste Rekurrenzperiodenanalyse am Beispiel einer 3 Hz (Periode = 33,3 Datenpunkte) Sinusschwingung (Länge: 50 s, Abtastrate: 100 Hz, + 8 % weißes Rauschen relativ zur SD des Rohsignals). c) Zeitlich aufgelöste Rekurrenzperiodenanalyse eines Hybridsignals bestehend aus vier konkatinierten Einzelsignalen: 1) 14 Hz (Periode = 71,4 Datenpunkte) Sinusschwingung, 2) 70 Hz (Periode = 14,3 Datenpunkte) Sinusschwingung, 3) 12 Hz (Periode = 83,3 Datenpunkte) Sägezahnschwingung, 4) 30 Hz (Periode = 33,3 Datenpunkte) Rechteckkurve (Länge: jeweils 10000 Datenpunkte, Abtastrate: 1000 Hz, + 0,9 % weißes Rauschen relativ zur SD des Rohsignals, Fensterbreite: 300 Datenpunkte, Überlappung 50 %). d) Analyse des gleichen Signals mittels klassischer Kurzzeit-Fourier-Transformation (Fensterbreite: 500 Datenpunkte, Überlappung: 50 %). Frequency: Frequenz, Recurrence Period: Rekurrenzperiode, Samples: Datenpunkte, Scale: Skalenniveau, Time: Zeit.

## Kapitel 4

# NoLiTiA- Eine Toolbox für nichtlineare Zeitreihenanalyse

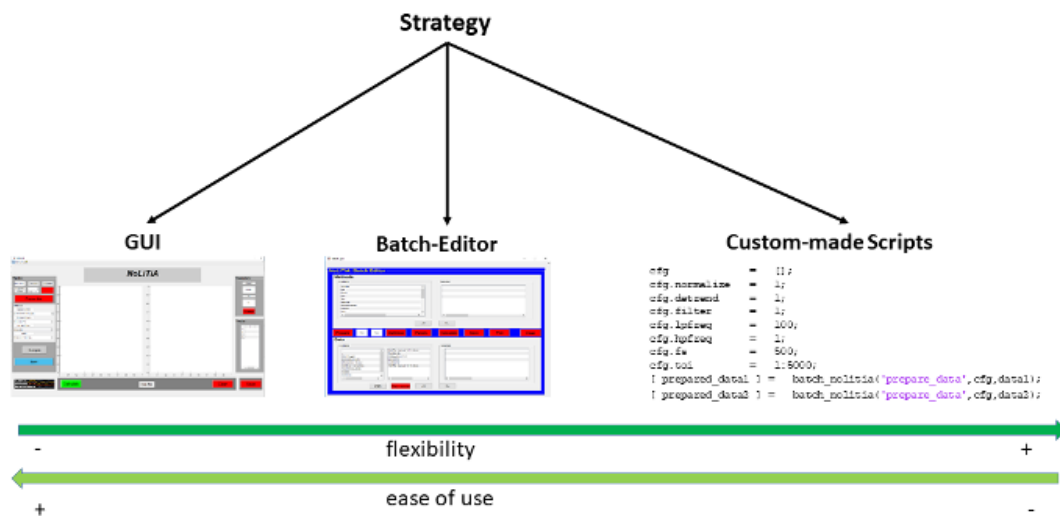
### 4.1. Design der Toolbox

Mit NoLiTiA (engl.: „Nonlinear Time Series Analysis“) sollte eine nicht-kommerzielle, Open Source Matlab® (Mathworks, Inc.) Toolbox zur nichtlinearen Zeitreihenanalyse entwickelt werden. Die Toolbox umfasst dabei Methoden aus den Schwerpunkten: nichtlineare Dynamik, Informationstheorie und Rekurrenzanalyse (Abb. 9, siehe Kapitel 2).



**Abbildung 9: Thematische Schwerpunkte der Toolbox.** Die Methoden von NoLiTiA setzen sich aus den Bereichen Informationstheorie, Rekurrenzanalyse und nichtlineare Dynamik zusammen.

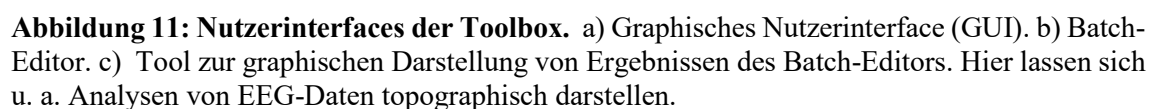
Ein wesentliches Ziel der Toolbox war es die Methoden mit einem höchsten Maß an Zugänglichkeit zu implementieren. Zu diesem Zweck bietet die Toolbox drei mögliche Auswertestrategien an, die sich hinsichtlich der Anwenderfreundlichkeit und Flexibilität unterscheiden: 1) eine graphische Benutzeroberfläche (GUI), 2) einen Batch-Editor zur Stapelverarbeitung, sowie 3) individuell angepasste Skripte (Abb. 10). Trotz geringfügiger Unterschiede teilen sich alle drei Auswertestrategien die gleiche Analysepipeline. Je nachdem, welche Strategie verfolgt wird, lassen sich die zu analysierenden Daten direkt aus dem Matlab-internen „Workspace“ (GUI) oder aus einer externen Datei mit der Endung „.mat“ in die Toolbox laden. Vor der eigentlichen Analyse erlaubt die Toolbox eine Vorverarbeitung der Daten. Mögliche Optionen sind das Auswählen eines Zeitbereichs, eine Korrektur linearer Trends, Normalisierung durch Abziehen des Mittelwertes und Division der Standardabweichung, sowie das Hoch- und Tiefpass-Filtern der Daten (für Letztere wird jedoch die separat erhältliche „Signal Processing Toolbox“ benötigt).



**Abbildung 10: Analysestrategien der Toolbox.** Es sind drei Möglichkeiten der Nutzung implementiert, die sich hinsichtlich der Flexibilität und Bedienbarkeit unterscheiden. Custom-made Scripts: angepasste Skripte, ease of use: Zugänglichkeit, flexibility: Flexibilität, Strategy: Strategie.

Die meisten der implementierten Analysemethoden benötigen eine Rekonstruktion des Phasenraums und entsprechend eine Angabe der Einbettungsdimension  $d$  und des Zeitversatz-Parameters „ $\tau$ “ (siehe Kapitel 2 für eine Einführung). Die Toolbox ermöglicht es die Einbettungsparameter *ad-hoc* zu definieren, oder sie basierend auf zwei

In Abhängigkeit der gewählten Analysepipeline werden Ergebnisse entweder automatisch (GUI) oder optional (Batch-Editor, Skripte) graphisch dargestellt.



## 4.2. GUI

Von den drei Analysepipelines ist das graphische Nutzer-Interface (GUI) das Einsteigerfreundlichste. Es dient in erster Linie dazu, sich mit der Grundfunktionalität der Toolbox vertraut zu machen, kann jedoch auch für einfache Analysen genutzt werden. Das GUI kann mit Eingabe des Befehls „Nolitia\_gui“ in der Kommando-Zeile von Matlab direkt geladen werden. Das Interface ist in vier Bereiche gegliedert (Abb. 11a). Im linken oberen Bereich werden die zu analysierenden Daten geladen. Dies geschieht entweder durch Eingabe eines Variablennamens oder durch Auswahl einer Datei mit der Dateiendung „.mat“. Das korrekte Einladen der Daten wird durch einen Farbwechsel des roten Rechtecks nach grün kenntlich gemacht. Statt eigener Daten, kann durch Klicken des Feldes „Load Test Data“ ein Beispiel-Datensatz geladen werden. Hierbei handelt es sich um 10000 Datenpunkten der X-Koordinate des Lorenz-Systems (Lorenz 1963) mit Standard-Parametern (siehe Abschnitt 2.5.1.). Darüber hinaus lassen sich auf der linken Seite Vorverarbeitungsoptionen und Analysemethoden festlegen. Betätigen des „Surrogate“-Feldes erzeugt Surrogat-Daten, entsprechend den Vorgaben des Nutzers (siehe Abschnitt 2.4.7.). Auf der rechten Seite lassen sich die Einbettungsparameter „d“ und „ $\tau$ “ entweder *ad-hoc* definieren, oder durch Betätigen des Feldes „Optimize“ nach zwei Verfahren optimieren. Methodenspezifische Ergebnisse werden in einer Tabelle unterhalb des „Optimize“ Feldes dargestellt. Nach Festlegung aller notwendigen Parameter, erfolgt die Berechnung der Ergebnisse durch Betätigen der Schaltfläche „Calculate“ im unteren Teil der GUI. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf den zwei Zeichenfläche im Zentrum der GUI. Durch Betätigen der Optionsschaltfläche „Hold Plot“ lassen sich Ergebnisse verschiedener Analysen im selben Fenster überlagert anzeigen. Klicken der Optionsschaltfläche „Record“ bewirkt ein Aufzeichnen aller Prozeduren. Wird anschließend die Schaltfläche „Generate Script“ betätigt, wird automatisch ein Matlab-Skript erstellt, auf Basis dessen z. B. komplexere Analysen ermöglicht werden.

## 4.3. Batch-Editor

Der Batch-Editor ermöglicht Analysen von mehreren Datensätzen, mittels mehrerer Methoden gleichzeitig. Er stellt einen Kompromiss zwischen der Zugänglichkeit der GUI und der Flexibilität personalisierter Skripte dar. Der Batch-Editor lässt sich entweder über Betätigung der Schaltfläche „Batch“ in der GUI oder durch Eingabe des Befehls „batch\_gui“ in der Kommando-Zeile von Matlab laden. Der Editor ist in drei Bereiche

aufgeteilt. Im unteren Teil kann der Nutzer beliebig viele Datensets laden und spezifizieren, welche Daten explizit analysiert werden sollen. Wichtig hierbei ist, dass die Daten alle die gleiche Struktur, wie z. B. den gleichen Variablennamen, aufweisen. Der Variablenname bzw. die Angabe, wo sich die Daten innerhalb der Variable befinden, erfolgt über das Feld „regular Expression“ im unteren Teil des Editors. Im oberen Teil werden beliebig viele Analysemethoden ausgewählt. Im mittleren Abschnitt navigieren linear angeordnete Schaltflächen den Nutzer durch die Analyse.

#### 4.4. *Plotting-Tool*

Durch Betätigung der „Plot“-Schaltfläche im Batch-Editor oder Eingabe des Befehls „plot\_batch\_gui“ in der Kommandozeile wird das „Plotting-Tool“ geladen. Mit Hilfe des „Plotting-Tools“ lassen sich Ergebnisse des Batch-Editors grafisch darstellen (Abb. 11c). Wurde das Tool nach erfolgter Batch-Analyse durch die Schaltfläche „Plot“ geöffnet, werden die Ergebnisse automatisch in das Interface des „Plotting-Tools“ geladen. Alternativ lassen sich bereits gespeicherte Daten über die „Load“-Schaltfläche laden. Nach Einladen der Daten erkennt das Interface automatisch, welche Methoden verfügbar, bzw. welche Ergebnisse grafisch dargestellt werden können. Erkannte Methoden werden in der hierarchisch gegliederten Baumstruktur im Bereich „Methoden“ dargestellt und lassen sich durch Linksklick aufklappen und auswählen. Ergebnisse von Methoden, welche durch Betätigung der „Plot“-Schaltfläche grafisch dargestellt werden können, sind durch einen grünen Pfeil neben ihrem Namen kenntlich gemacht.

Das „Plotting-Tool“ ist in der Lage Ergebnisse von EEG-Datensätzen topographisch darzustellen. Hierzu werden zunächst durch Betätigen der „Topo Param.“ Schaltfläche die Abtastrate, sowie die Kanäle spezifiziert, die dargestellt werden sollen. Zusätzlich muss für die topographische Darstellung eine Datei mit der Endung „sfp“ ausgewählt werden, welche die Elektrodenbezeichnungen und Koordinaten enthalten. Methoden, welche topographisch dargestellt werden können, werden durch ein Kopfsymbol neben ihrem Namen kenntlich gemacht. Methoden, welche sowohl einen grünen Pfeil als auch ein Kopfsymbol aufweisen können topographisch und zeitaufgelöst dargestellt werden. Das Betätigen der Schaltfläche „Topo Plot“ erzeugt eine dreidimensionale topographische Repräsentation der Ergebnisse in der Mitte des Tools. Im Falle von zeitaufgelösten Daten lassen sich unterschiedliche Zeitpunkte mit Hilfe des Schiebereglers unterhalb der „Topo Plot“-Schaltfläche in Echtzeit auswählen.



#### 4.5. Personalisierte Skripte

Die Verwendung personalisierter Skripte ermöglicht dem Nutzer größtmögliche Flexibilität beim Auswerten, setzt jedoch auch Programmierkenntnisse voraus. Alle Kernfunktionen der Toolbox sind auf die gleiche Art aufgebaut. Es müssen stets je ein oder zwei Datensätze übergeben werden, je nachdem ob die Methode uni- oder bivariat (z. B. Transinformation) ist. Als zweiten bzw. dritten Parameter muss ein Matlab „Structure-Array“ übergeben werden, in welchem sämtliche methodenspezifischen Parameter definiert werden. Für jeden nichtspezifizierten Parameter werden voreingestellte Standardwerte verwendet (für eine Auflistung aller Methoden, Parameter und Standardwerte siehe Anhang). Eine beispielhafte Analysepipeline ist in Tabelle 1 dargestellt. Die „Generate-Script“- Funktion der GUI kann genutzt werden, um sich mit der Erstellung von personalisierten Skripten vertraut zu machen.

**Tabelle 1: Beispiel einer Analysepipeline**

```
%%Lade Daten
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

load('lorenz10000.mat')
data1      =      x;
data2      =      y;
results_final =      [];      %Definiere Output

%% Vorverarbeitung der Daten
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

cfg        =      [];
cfg.normalize =      1;
cfg.detrend  =      1;
cfg.filter   =      1;
cfg.lpfreq   =      100;
cfg.hpfreq   =      1;
cfg.fs       =      500;
cfg.toi      =      1:5000;
[prepared_data1]=      prepare_data(data1,cfg);
[prepared_data2]=      prepare_data(data2,cfg);

%% Optimierte Einbettungsparameter
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

cfg        =      [];
cfg.optimization =      'deterministic';
cfg.dims    =      [2 9];
cfg.numbin  =      0; % Optimierte Anzahl Bins
[results_opt_emb] =      ptimize_embedding(prepared_data1,cfg);
```

```

results_final.opt_emb= results_opt_emb;

%% Analysiere Daten
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

cfg                =      [];
cfg.minlength      =      0;
cfg.dim            =      results_opt_emb.optdim;
cfg.tau            =      results_opt_emb.opttau;
cfg.plt            =      0;
[results_rec]      =      recurrenceplot(prepared_data1,cfg);
results_final.rec=      results_rec;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%

Cfg                =      [];
cfg.numbin         =      0;
[results_MIbin]    =      MIbin(prepared_data1,prepared_data2,cfg);
results_final.MIbin =      results_MIbin;

%% Speichere Daten
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

save('results_NoLiTiA.mat','results_final')

```

#### 4.6. Implementierung

Mit einer Ausnahme wurden alle Funktionen der Toolbox in Matlab® 2016b (Mathworks, Inc.) implementiert, getestet und validiert. Da vor allem das Berechnen von Nachbarschaftsdistanzen (z. B. im Rahmen der Rekurrenzanalyse oder verschiedenen informationstheoretischen Schätzern) im Phasenraum äußerst rechenintensiv ist, wurde diese Funktion als „Mex“-Datei in C programmiert und als kompilierte Datei für 64-bit-Systeme zur Verfügung gestellt. Um eine optimale Nutzung zu gewährleisten, wurden die meisten Funktionen auf die gleiche Art implementiert. Es wird die Angabe von ein oder zwei Datensätzen, sowie eines Konfigurations-Array benötigt. Die Ausgabe jeder Funktion ist ein einzelnes „Results“-Array, in welchem sowohl die Eingabeparameter als auch alle methodenspezifischen Ergebnisse gespeichert werden.

Die Toolbox ist Open-Source und wird unter der 2-Klausel BSD-Lizenz auf [www.nolitia.com](http://www.nolitia.com) zur Verfügung gestellt.

## 4.7. Validierung

Die Grundfunktionalität der Toolbox wurde anhand von analytischen Lösungen des Lorenz-Systems, der logistischen Gleichung, sowie Gauß-Verteilungen getestet und validiert. Die Analyseskripte der folgenden Beispiele finden sich im Ordner „example\_scripts“ der Toolbox.

### 4.7.1. Lorenz-System

Der erste Validierungsdatensatz beinhaltet 250 s ( $\equiv 10000$  Datenpunkte) der X-Komponente des Lorenz-Systems (siehe Kapitel 2 für Details zum Lorenz-System, (Lorenz 1963). Es wurden zufällige Initialbedingungen, sowie die Standardparameter für chaotisches Verhalten verwendet ( $a = 10$ ,  $b = 28$ ,  $c = 8/3$ ).

Zunächst wurde der Phasenraum rekonstruiert. Hierfür wurde für den Parameter „ $\tau$ “ das erste Minimum der Auto-Transinformation (Abb. 12a, (Fraser und Swinney 1986) und für die Einbettungsdimension  $d$  die Rate falscher nächster Nachbarn entsprechend Caos Methode (Cao 1997) für  $d = 1-9$  Dimensionen berechnet (Abb. 12b). Für die Schätzung der Auto-Transinformation (Fraser und Swinney 1986) wurde der Histogramm-Schätzer mit automatisch optimierter Bin-Größe verwendet. Die Analyse ergab einen optimalen Wert  $\tau = 9$  und  $d = 3$ . Der originale, sowie rekonstruierte Lorenz-Attraktor ist in Abbildung 12c-d dargestellt. Wie die Abbildungen zeigen, sind beide Attraktoren hinreichend ähnlich.

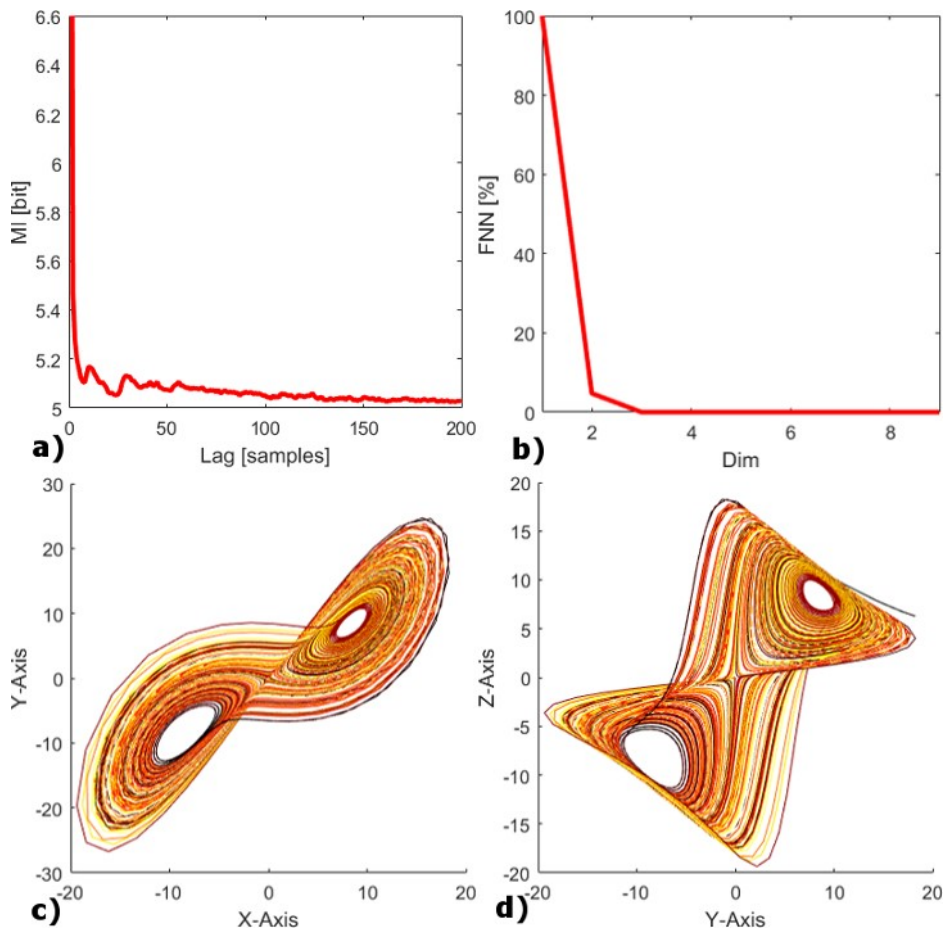
Als nächstes sollte auf vorhandene Nichtlinearität getestet werden. Hierfür wurde ein Surrogat-Test basierend auf einer Zeit-Invertierungs-Statistik durchgeführt (Schreiber und Schmitz 1997). Es wurden 1000 Amplituden-angepasste, Phasen-randomisierte Surrogate erstellt (Schreiber und Schmitz 1996). Die Null-Hypothese eines linearen Prozesses konnte auf einem Alpha-Level von 5% widerlegt werden (Abb. 13a, siehe Abschnitt 2.4.7.).

Die fraktale Dimension des Lorenz-Attraktors von  $d = 2,05$  wurde mittels des Grassberger-Procaccia Algorithmus zur Schätzung der Korrelations-Dimension (Grassberger und Procaccia 1983) validiert. Für Einbettungsdimensionen größer drei wird ein stabiles Plateau über einen Skalenbereich von -0,5 bis 1 bei  $D_2 \approx 2,1$  detektiert (Abb.

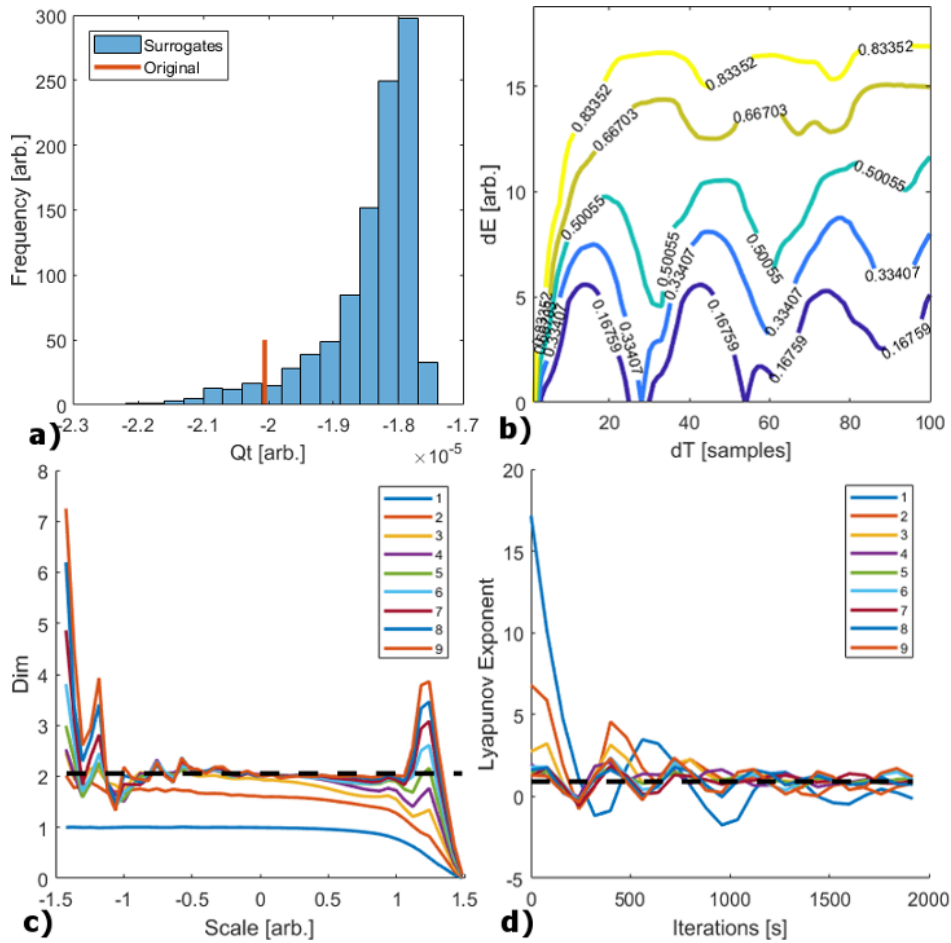
13c). Da die Korrelationsdimension konvergiert ist hier von einem deterministischen System auszugehen.

Das Theiler-Fenster zum Ausschluss zeitlich und räumlich benachbarter Punkte im Phasenraum wurde entsprechend der Plateau-Region im Raum-Zeit-Separations-Plot gewählt (Abb. 13b, (Provenzale et al. 1992) und lag bei 20 Datenpunkten.

Zur Bestimmung der zeitlichen Instabilität benachbarter Trajektorien im Phasenraum wurde der maximale Lyapunov-Exponent mittels des Kantz-Algorithmus geschätzt (Kantz 1994). Für Einbettungsdimensionen größer zwei und Iterationen  $> 500$  ergibt sich ein positiver maximaler Lyapunov-Exponent von ca. 0,9, was der analytischen Lösung entspricht (Abb. 13d, (Sprott 2003).

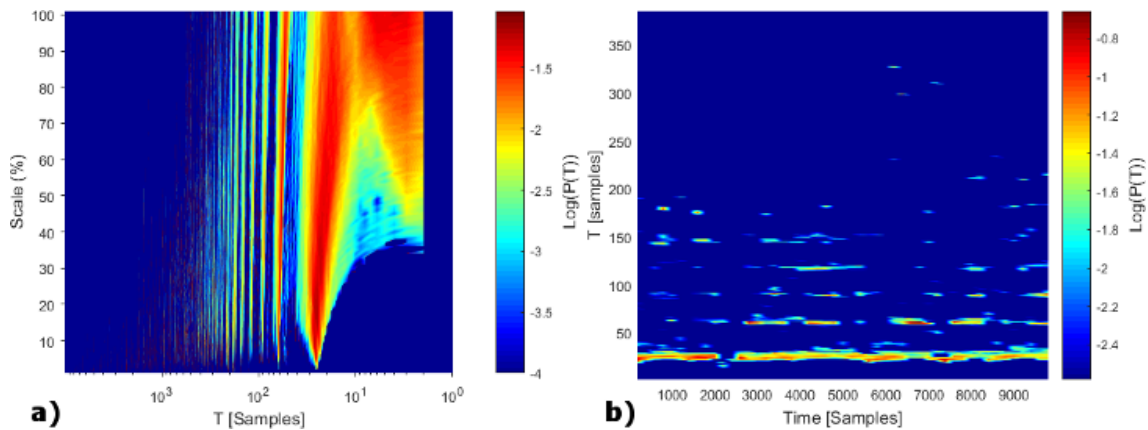


**Abbildung 12: Optimierung der Einbettungsparameter mittels Chaos Kriterium am Beispiel des Lorenz-Attraktors.** a) Auto-Transinformation mit erstem Minimum bei  $\tau = 9$  Datenpunkten. b) Methode der falschen nächsten Nachbarn mit erstem Minimum bei  $d = 3$  Dimensionen. c) originaler Lorenz-Attraktor. d) Rekonstruktion des Lorenz-Attraktors basierend auf der gewählten Optimierung. Axis: Achse. Lag: Zeitversatz, samples: Datenpunkte.



**Abbildung 13: Anwendung von Methoden aus der nichtlinearen Dynamik auf das Lorenz-System.** a) Surrogat-Test auf vorhandene Nichtlinearität. b) Raum-Zeit-Separations-Diagramm zur Bestimmung zeitlich korrelierter Phasenraumpunkte in räumlicher Nähe. c) Schätzung der Korrelationsdimension für  $d = 1-9$  Einbettungsdimensionen. d) Schätzung des maximalen Lyapunov-Exponenten für  $d = 1-9$  Dimensionen. Frequency: Häufigkeit, Iterations: Iterationen, samples: Datenpunkte, Scale: Skalenniveau, Surrogates: Surrogate.

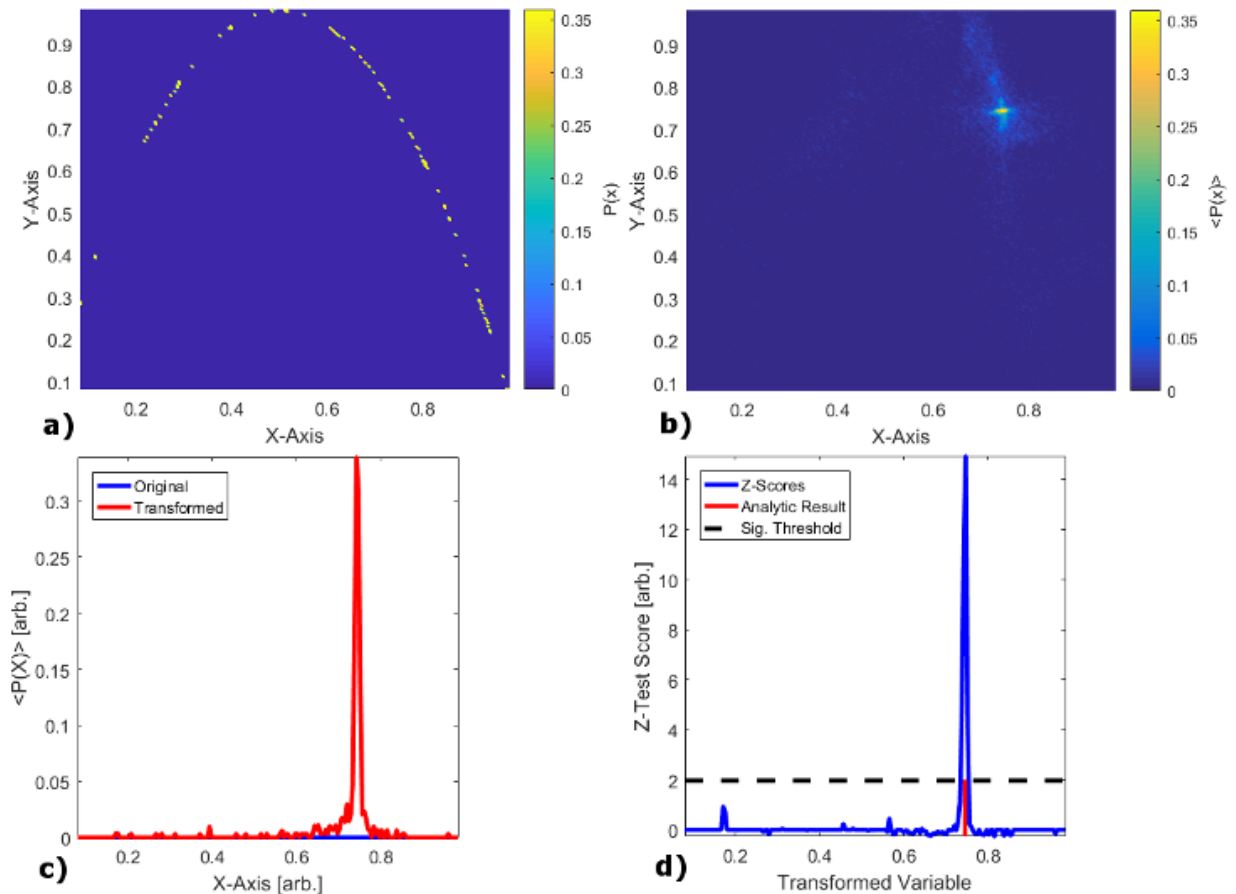
Schließlich sollte die oszillatorische Aktivität des Lorenz-Systems mittels räumlich (SREPA) und zeitlich (TREPA) aufgelöstem Rekurrenz-Perioden-Spektrum untersucht werden. Für SREPA wurden die Rekurrenz-Perioden-Wahrscheinlichkeiten als Funktion der Phasenraum-Skalen von 1-100 % der Standardabweichung des Rohsignals analysiert (Abb. 14a). Für TREPA wurden überlappende Fenster mit einer Fensterbreite von 10 s ( $\equiv 400$  Datenpunkte) und ein Nachbarschaftsradius von 30 % der Standardabweichung verwendet (Abb. 14b). Die Analyse des SREPA ergab rekurrente Aktivität bei Vielfachen der Periode  $T = 24$  (1.7 Hz), was ca. einer Oszillation eines der „Flügel“ des Lorenz-Attraktors entspricht. Bei Betrachtung des TREPA zeigte sich, dass die Rekurrenz intermittierend ist.



**Abbildung 14: Rekurrenzperiodenanalyse am Beispiel des Lorenz-Attraktors.** a) Räumlich aufgelöst (SREPA). b) Zeitlich aufgelöst (TREPA). Samples: Datenpunkte, Scale: Skalenniveau, Time: Zeit.

#### 4.7.2. Logistische Gleichung

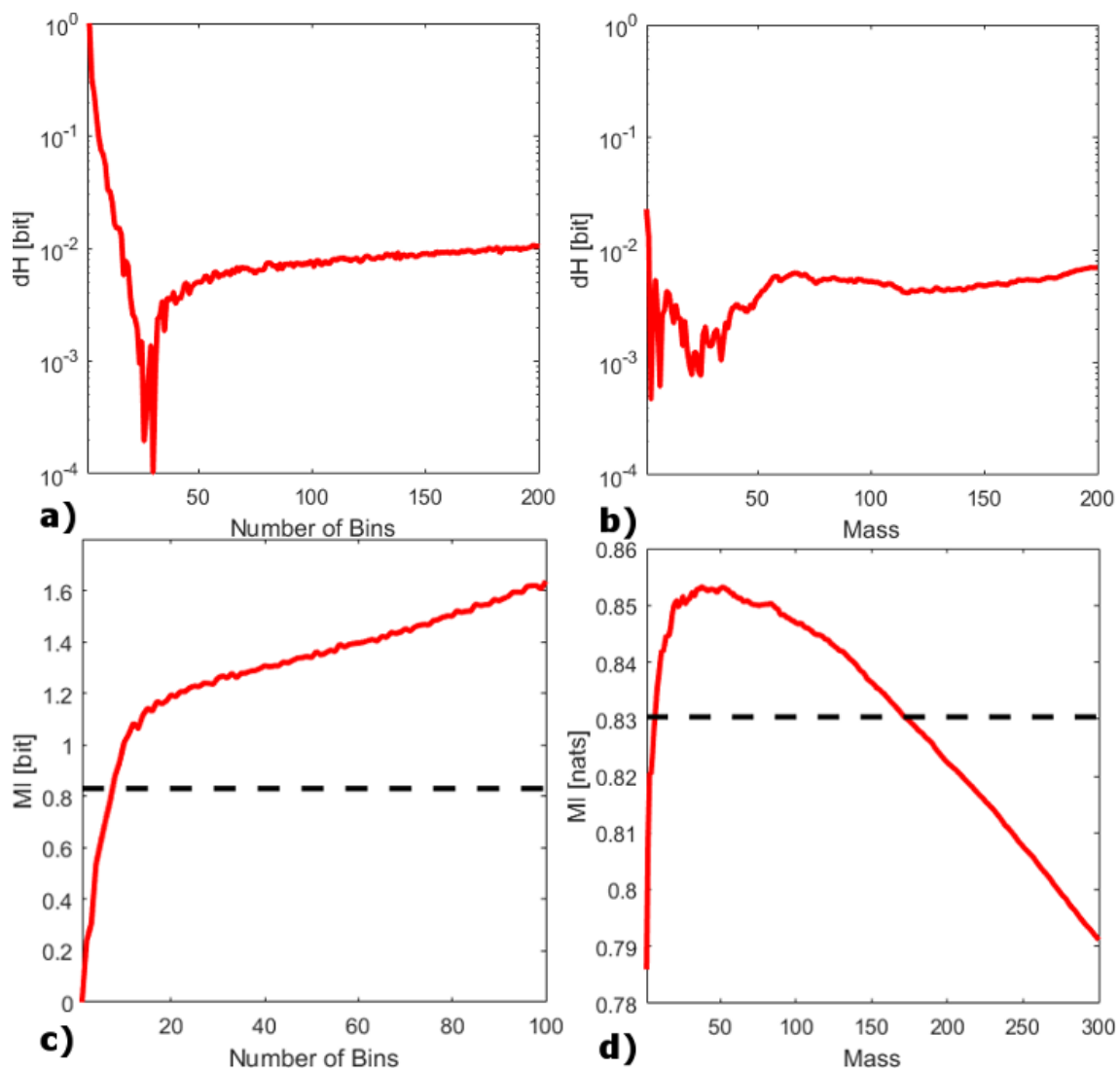
Zur Validierung des implementierten Algorithmus zur Detektion instabiler periodischer Orbits nach (So et al. 1996) (siehe Abschnitt 2.4.6.), wurden 100 Iterierte der Logistischen Gleichung erzeugt (siehe Abschnitt 2.5.2., (May 2012)). Der Parameter  $a$  wurde mit  $a = 3,92$  gewählt, um chaotische Dynamik zu erzeugen. Die Anfangsbedingung wurde zufällig im Intervall  $[0, 1]$  festgesetzt. Die Transformation, welche zu einer Anreicherung von Punkten in der Nähe des Fixpunktes führt, wurde 500 Mal durchgeführt. Die Signifikanz des detektierten Fixpunktes bei 0.746 wurde anschließend mittels Permutations-Tests und 1000 Amplituden-angepassten Phasen-randomisierten Surrogaten bestätigt ( $\alpha$ -Level = 5%).



**Abbildung 15: Detektion instabiler periodischer Orbits am Beispiel der logistischen Gleichung.** a) Wahrscheinlichkeitsverteilung der Punkte im 2-dimensionalen Phasenraum. b) Wahrscheinlichkeitsverteilung nach Transformation. Nach Transformation werden benachbarte Punkte auf den Fixpunkt bei 0,745 projiziert. c) Wahrscheinlichkeitsverteilung der 1. Diagonalen. d) Statistische Analyse mittels Z-Test. Die gestrichelte Linie zeigt das Signifikanzniveau. Die rote Linie zeigt den analytischen Wert. Analytic Result: analytischer Wert, Sig. Threshold: Signifikanzniveau, Transformed Variable: transformierte Variable.

#### 4.7.3. Gauß-Verteilungen

Informationstheoretische Maße wurden mit Hilfe von analytischen Ergebnissen von Gaußverteilungen mit Einheitsvarianz und einer Ko-Varianz von 0.9 validiert. Für die Validierung der Entropieschätzer wurden Verteilungen mit 30000 Datenpunkten und für die Validierung der Transinformationsschätzer Verteilungen mit 4000 Datenpunkten generiert. Abbildung 16 fasst den Vergleich zwischen analytischen und geschätzten Werten für je zwei Schätzverfahren der Entropie und der Transinformation zusammen.



**Abbildung 16: Validierung von Methoden aus der Informationstheorie am Beispiel Gaußscher Verteilungen.** a) Differenz der geschätzten Shannon Entropie zum analytisch berechneten Wert. b) Differenz der geschätzten differentiellen Entropie zum analytischen Wert. c) Transinformation geschätzt mittels Histogramm. d) Transinformation geschätzt mittels Methode der nächsten Nachbarn (Kraskov et al. 2004). Die gestrichelte Linie zeigt den analytischen Wert der Verteilung. Mass: Anzahl Nachbarn für Kozachenko-Leonenko-Schätzer bzw. Kraskov-Schätzer (siehe Abschnitt 2.2.), Number of Bins: Anzahl Bins.

#### 4.7.4. Beispielhafte Anwendung bei Patienten-Daten

In einem anwendungsbezogenen Beispiel sollte die Nutzung der Toolbox demonstriert werden. Hierfür wurden ca. 4 s ( $\equiv 10000$  Datenpunkte) von elektromyographischer Aktivität eines Parkinson-Patienten während einer Tremor-Episode in Ruhe untersucht. Die Daten wurden zuvor vom rechten Musculus extensor digitorum communis (EDC) mittels des INOMED ISIS MER-Systems (INOMED Corp., Teningen) bei einer Abtastrate von 2456 Hz aufgezeichnet (Florin et al. 2010b). Der Patient gab seine



informierte, schriftliche Einverständniserklärung vor Aufzeichnung der Daten. Das Ziel der Analyse war die Charakterisierung des Tremors hinsichtlich seiner Rekurrenzeigenschaften und hinsichtlich der Dynamik seines zugrundeliegenden Prozesses. Konkret sollten folgende Alternativhypothesen geprüft werden: beim, dem Tremor zugrundeliegenden, Prozess handelt es sich um a) einen linear stochastischen, b) einen nichtlinearen stochastischen oder c) einen nichtlinearen deterministischen Prozess.

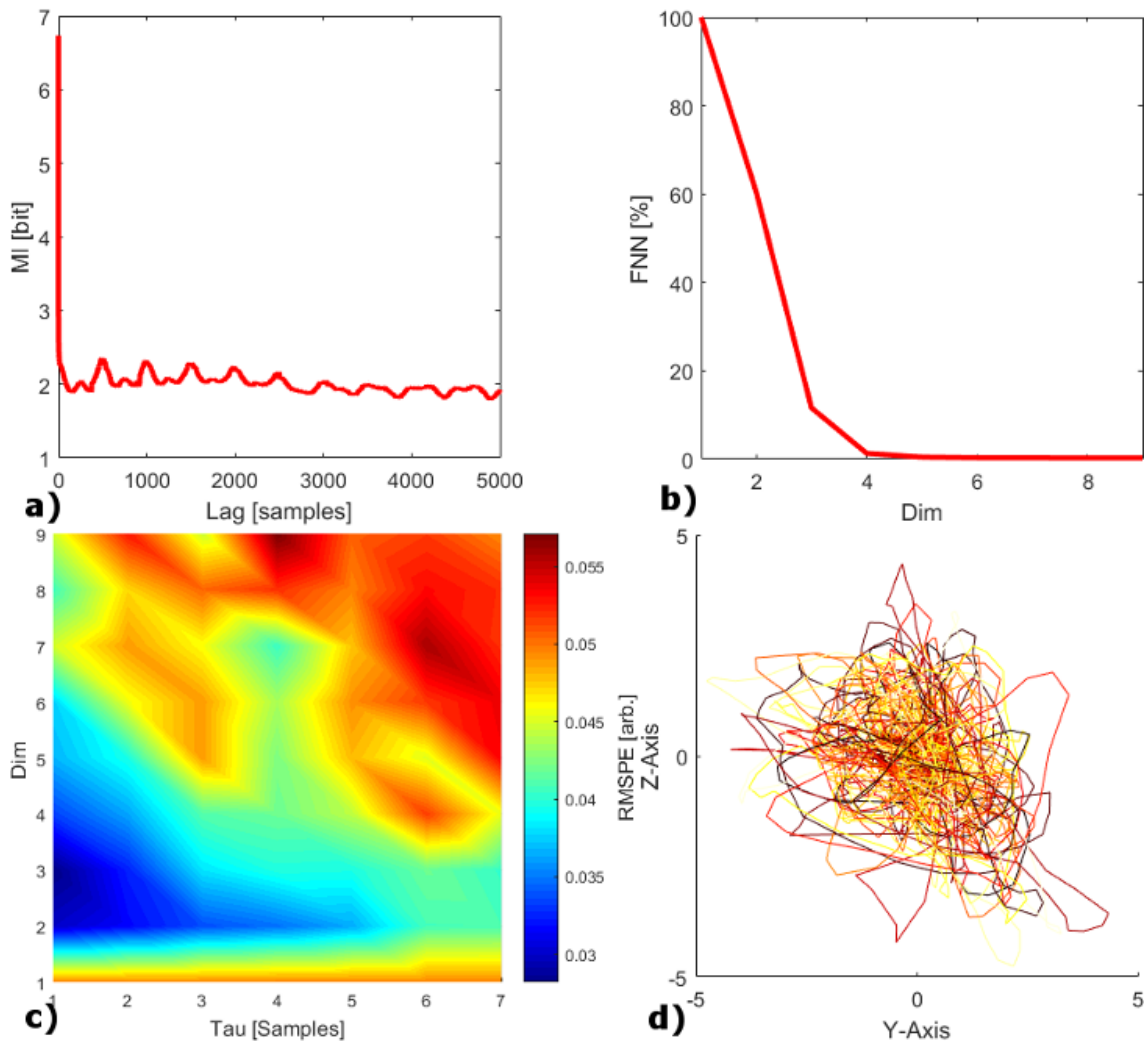
Unter Verwendung von NoLiTiA wurden die Daten zunächst Trend-korrigiert und z-transformiert. Anschließend wurde ein bidirektionaler, 20 Hz Butterworth Hochpass-Filter 4. Ordnung verwendet, um niederfrequente Aktivität zu entfernen (Quelle). Für die folgenden Analysen musste der Phasenraum rekonstruiert werden. Da keine *a priori* Annahme gemacht werden konnte, ob es sich beim zugrundeliegenden Prozess um einen deterministischen oder stochastischen Prozess handelt, wurden sowohl Chaos Methode als auch Ragwitz' Methode zur Phasenraumrekonstruktion angewendet und verglichen.

#### *Caos Methode*

Zunächst wurde der Einbettungsparameter  $\tau$  mit Hilfe des Histogramm-Schätzers für Auto-Transinformation geschätzt. Die Bin-Anzahl wurde dabei entsprechend der Freedman-Diaconis Regel optimiert (Freedman und Diaconis 1981) und die Auto-Transinformation über einen Zeitversatz von 5000 Datenpunkten geschätzt. Das erste Minimum bei  $\tau = 14$  wurde anschließend für die Schätzung der Einbettungsdimension mit Hilfe der Methode der falschen nächsten Nachbarn (FNN) genutzt. Die FNN wurden hierbei prozentual als Funktion der Einbettungsdimensionen eins bis neun berechnet. Die Einbettungsdimension  $d = 5$ , für welche die FNN unter den Grenzwert  $th = 1\%$  fielen, wurde im Folgenden als Dimensionsparameter für die Phasenraumrekonstruktion verwendet.

#### *Ragwitz Methode*

Bei der Methode zur Phasenraumrekonstruktion nach Ragwitz wurden die Einbettungsparameter „ $d$ “ und „ $\tau$ “ co-optimiert (Ragwitz und Kantz 2002). Wie bei Chaos Methode wurden Einbettungsdimensionen von eins bis neun betrachtet. Der Parameter  $\tau$  wurde innerhalb des Intervalls 1 bis 100 % der Autokorrelationszeit optimiert. Das Verfahren ergab eine optimierte Dimension  $d = 3$  und  $\tau = 1$ .



**Abbildung 17: Phasenraumrekonstruktion des EMG-Signals eines Parkinson-Patienten.** a) Auto-Transinformation. b) Falsche nächste Nachbarn. c) Methode nach Ragwitz. d) Darstellung des Attraktors im 2-dimensionalen Phasenraum mittels der Einbettungsparameter nach Caos Methode. Axis: Achse, Lag: Zeitversatz, Samples: Datenpunkte.

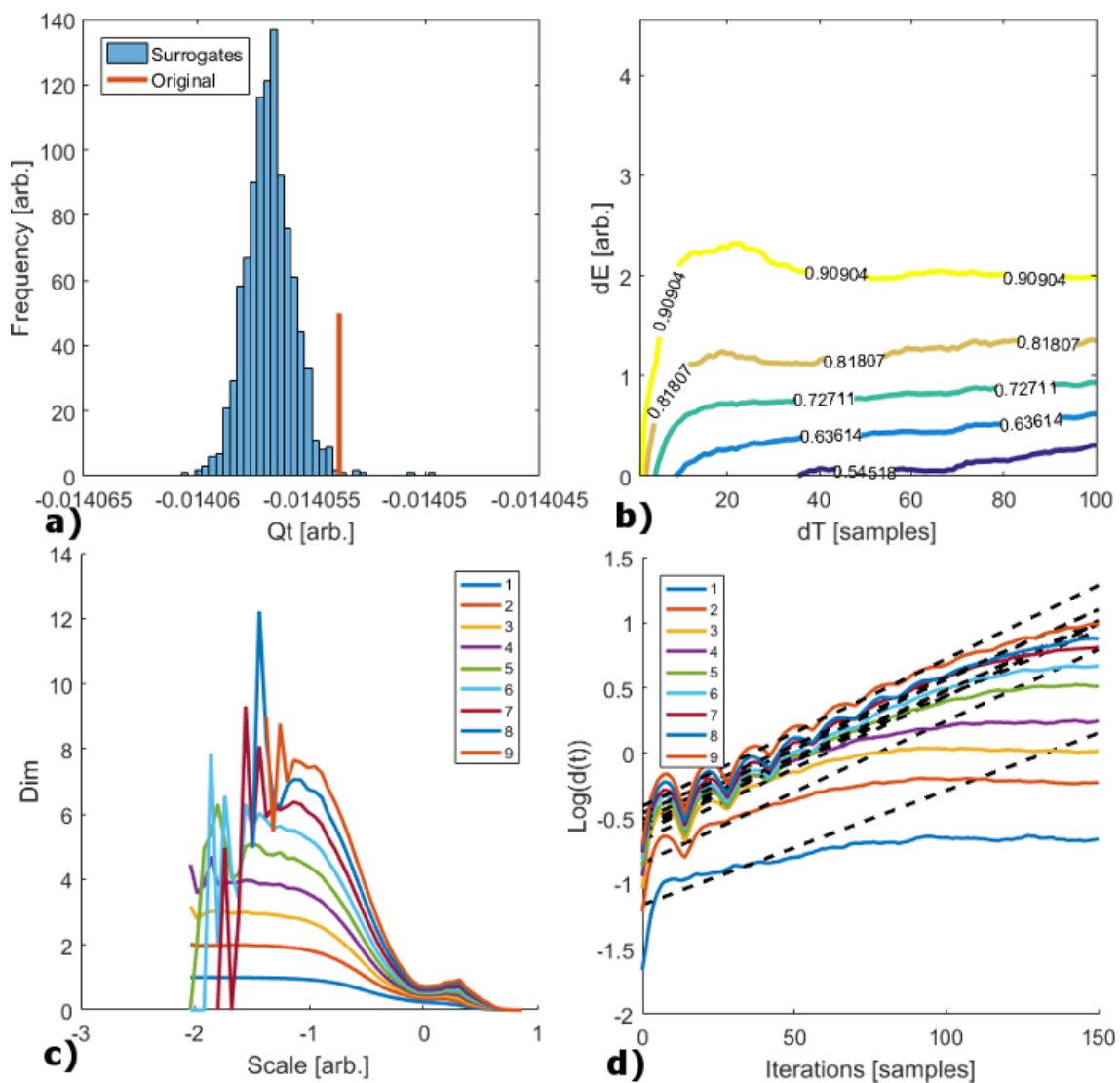
### *Test auf Nichtlinearität*

Für den Test auf Nichtlinearität wurde ein Surrogat-Test mit einer Zeit-Invertierungsstatistik verwendet (Schreiber und Schmitz 1997). Hierfür wurden 1000 Amplituden-angepasste, Phasen-randomisierte Surrogate generiert. Die Null-Hypothese, dass den Daten ein linearer Prozess zugrunde liegt konnte bei einem Alpha-Level von 5 % widerlegt werden (Abb. 18a).

### *Test auf Determinismus*

Neben einem stochastischen, ist auch ein niedrigdimensionaler deterministischer Prozess für die Generierung der Daten denkbar. Um diese Hypothese zu testen, wurden zwei

Kennzeichen eines nichtlinearen deterministischen Systems geschätzt: die Korrelationsdimension und der maximale Lyapunovexponent (siehe Abschnitte 2.4.4 und 2.4.5.). Im Gegensatz zum Lorenz-System (Abschnitt 3.7.1) konnten hier keine konvergierenden Schätzwerte über Einbettungsdimensionen eins bis neun gefunden werden (Abb. 18c-d). Dies deutet entweder auf einen deutlich höherdimensionalen deterministischen oder generell auf einen stochastischen Prozess hin. Das Theiler-Fenster für die Schätzung der Korrelationsdimension wurde entsprechend des Plateaus im Raum-Zeit-Separations-Plot bei  $dT = 20$  Datenpunkten gewählt (Provenzale et al. 1992).

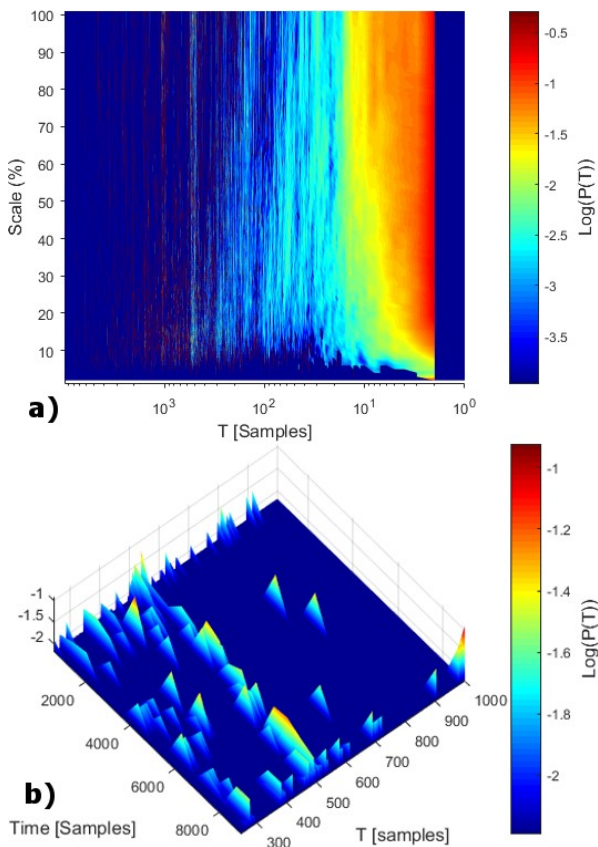


**Abbildung 18: Analyse der EMG-Daten eines Parkinson-Patienten mittels Methoden der nichtlinearen Dynamik.** a) Surrogat-Test auf Nichtlinearität. b) Raum-Zeit-Separations-Diagramm zur Bestimmung zeitlich korrelierter Phasenraumpunkte in räumlicher Nähe. c) Schätzung der Korrelationsdimension für  $dim = 1-9$  Dimensionen. d) Schätzung des maximalen Lyapunov-Exponenten für  $dim = 1-9$  Dimensionen. Frequency: Häufigkeit, samples: Datenpunkte, Iterations: Iterationen, Scale: Skalenniveau, Surrogates: Surrogate.

### Rekurrenz-Spektrum

Schließlich sollte das Rekurrenzverhalten des Datensatzes untersucht werden. Hierzu wurde je ein räumlich (SREPS, Abb. 19a) und zeitlich (TREPS, Abb. 19b) aufgelöstes Rekurrenz-Perioden-Spektrum erstellt. Das SREPS wurde hierbei für Skalenbereiche von 1-100 % der SD des Signals berechnet. Für das TREPS wurde ein Nachbarschaftsradius von 10 % der Standardabweichung und eine Fensterbreite von 0.49 s ( $\equiv 1200$  Datenpunkten) mit 50 % Überlappung gewählt. Für SREPS und TREPS wurden die optimierten Einbettungsparameter nach Chaos Methode verwendet.

Im SREPS zeigte sich neben Breitbandaktivität für Perioden kleiner  $T = 300$  Datenpunkten schmalbandige, skaleninvariante Rekurrenz für Perioden  $T \approx 500$  Datenpunkte ( $\equiv 0,20$  s  $\equiv 5$  Hz). Dies entspricht der typischen Tremorfrequenz in IPS-Patienten (Helmich et al. 2013). Zeitaufgelöst ließ sich ab ca. der Hälfte der Zeit eine leichte Verschiebung von Perioden um  $T=530$  Datenpunkten ( $\approx 4,6$  Hz) hin zu niedrigeren Perioden bei  $T = 485$  Datenpunkten ( $\approx 5,1$  Hz) beobachten.



**Abbildung 19: Rekurrenzperiodenspektren der EMG-Daten eines IPS-Patienten.** a) räumlich aufgelöst. b) zeitlich aufgelöst. Bei Perioden  $\approx 500$  Datenpunkten ( $\equiv 5$ Hz) zeigte sich deutliche kontinuierliche Aktivität. Scale: Skalenniveau, Time: Zeit, samples: Datenpunkte.

---

*Fazit*

Nach Analyse des Beispieldatensatzes ist zu vermuten, dass es sich bei dem zugrundeliegenden Prozess um einen nichtlinearen, stochastischen Oszillator mit einer Frequenz von ca. 5 Hz handelt.

## Kapitel 5

# Der Einfluss elektrophysiologischer Vorverarbeitung auf Transfer Entropie

### 5.1. Motivation

Das Verständnis direktionalen Informationstransfers zwischen verschiedenen Hirnarealen ist ein wichtiges Ziel neurowissenschaftlicher Forschung. Untersuchungen dieser Art erlauben es, hierarchische Strukturen innerhalb des gesunden (Anderson et al. 2010; Moratti et al. 2011; Chand und Dhamala 2016; Protopapa et al. 2014) und pathologischen (Dauwels et al. 2010; Korzeniewska et al. 2014; Florin et al. 2010b; Tass et al. 2010) Nervensystems aufzudecken und können langfristig zu neuen Interventions- und Therapieoptionen bei neurologischen Erkrankungen führen. Die etablierten Methoden zur Detektion direktionalen Informationstransfers, wie die klassische Granger-Kausalität (Granger 1969) oder abgeleitete Methoden, wie die „Partial Directed Coherence“ (Sameshima und Baccalá 1999), beruhen auf dem Prinzip der Wiener Kausalität. Nach diesem Prinzip ist ein Signal X dann Wiener-kausal für ein anderes Signal Y, falls sich Y unter Verwendung der Vergangenheit von X besser prädizieren lässt, als lediglich mittels der Vergangenheit von Y (Wiener N. 1956). Zur Testung dieses Sachverhaltes werden bei klassischen Granger-basierten Verfahren lineare Modelle an die Daten angepasst (Granger 1969). Ein wesentlicher Nachteil dieser Verfahren ist die Schwierigkeit auch nichtlineare Zusammenhänge zu detektieren. Mit der Transfer Entropie wurde eine Methode etabliert, welche eine nichtparametrische Verallgemeinerung der Wiener-Kausalität darstellt (Schreiber 2000). Da die Methode kaum Grundannahmen über die zu analysierenden Signale voraussetzt, können hiermit Zusammenhänge arbiträrer Art detektiert werden. Da die Methode zudem nichtparametrisch ist, erlaubt sie eine stärker datengesteuerte Analyse. Trotz großer

Vorteile gegenüber der klassischen Granger-Kausalität wurde Transfer Entropie bisher nur langsam adaptiert. Mit der Entwicklung neuer Schätzverfahren und Toolboxes zur erleichterten Anwendbarkeit wird Transfer Entropie jedoch zunehmend häufiger als Alternative erkannt (Lindner et al. 2011; Lizier 2014). Für die Interpretation von Ergebnissen ist es jedoch wichtig abschätzen zu können wie sensitiv die Methode gegenüber verschiedenen üblichen elektrophysiologischen Vorverarbeitungsprozeduren ist. Elektrophysiologische Daten, wie sie etwa mittels EEG erhoben werden, sind häufig durch verschiedene Artefakte und Rauschquellen kontaminiert. Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses werden elektrophysiologische Daten deshalb üblicherweise im Spektralbereich gefiltert. Wie Florin et al. (Florin et al. 2010a) nachweisen konnte, können die hierbei verwendeten digitalen Filter z. T. erhebliche Auswirkungen auf die Schätzung Granger-basierter Verfahren haben. Gleiches gilt für die übliche Heruntertaktung (engl.; „Downsampling“) zur Komprimierung der aufgezeichneten Daten. Da Granger-Kausalität und Transfer Entropie in der Theorie bei normalverteilten Daten äquivalent sein sollte (Barnett et al. 2009), ist ein ähnlicher Einfluss von Vorverarbeitungsprozeduren auf die Schätzung der Transfer Entropie zu vermuten. Große Teile dieses Kapitels wurden bereits im Fachjournal PLOS One publiziert (Weber et al. 2017).

## 5.2. Studiendesign

In einer Simulationsstudie sollte der Einfluss verschiedener Vorverarbeitungsprozeduren, insbesondere unterschiedlicher Filtertypen, Filterfrequenzen und Heruntertaktungsfrequenzen, auf die Schätzung der Transfer Entropie untersucht werden. Statt experimentell erhobener Daten wurden Modelle mit bekannten Kopplungsschemata verwendet, um die Rate falsch detektierter Verbindungen quantifizieren zu können. Da Transfer Entropie auch nichtlineare Abhängigkeiten detektieren kann, wurden neben einem etablierten linearen Modell (Kuś et al. 2004) auch zwei nichtlineare Modelle, mit logistischen (May 2012) und sigmoiden (Kriegeskorte 2015) Kopplungsfunktionen, untersucht.

### 5.2.1. Modelle

Aufgrund ihrer Komplexität sind die generierenden Prozesse und Modelle realer elektrophysiologischer Daten, insbesondere integrierter Signale wie beim EEG, trotz umfangreicher Studien, nach wie vor unzureichend verstanden (Einevoll et al. 2013). Um

unterschiedliche Typen elektrophysiologischer Signale optimal zu repräsentieren wurden drei verschiedene Modelle verwendet: 1) das lineare Kus-Modell (Kus et al. 2004), 2) ein Modell gekoppelter logistischer Gleichungen (engl.: „Coupled Logistic Map Model, CLMM), und 3) ein Modell gekoppelter sigmoider Funktionen (engl.: „Coupled Sigmoid Equations Model“, CSEM). Das lineare Kus-Modell bietet den Vorteil reale EEG-Daten als Grundlage zu verwenden und repräsentiert entsprechend stark integrierte elektrophysiologische Aktivität auf einer groben räumlichen Skala. Das CSEM hingegen wurde im Rahmen der Arbeit designt, um Einzelzellaktivität, also elektrophysiologische Prozesse niedrigen Skalenniveaus zu simulieren. Mittels des CLMM sollte explizit der Einfluss von Vorverarbeitungsprozeduren auf stark nichtlineare Kopplungsdynamiken untersucht werden.

Für die im folgenden beschriebenen Modelle soll gelten:

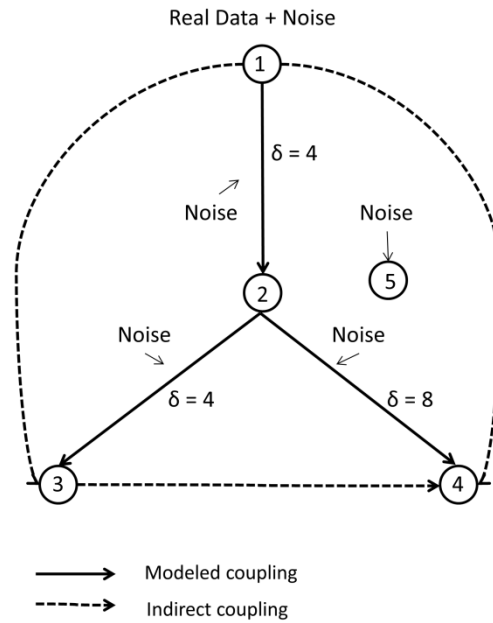
Sei  $X_i$  der  $i$ -te Kanal eines Netzwerks gekoppelter stochastischer Differenzgleichungen,  $\gamma = 0,4$  der Kopplungsfaktor,  $\delta = [4, 6, 8]$  die Informationstransmissions- bzw. Laufzeit in Datenpunkten,  $\eta$  Gaußsches weißes Rauschen mit Einheitsvarianz,  $V = 0.25 \cdot \sigma^2$  ein Faktor um  $\eta$  auf ein Viertel der Varianz  $\sigma^2$  des ersten Kanals zu skalieren und  $f$  eine Kopplungsfunktion. Für jedes Modell und jede getestete Vorverarbeitungsprozedur wurden jeweils 100 Datensätze, bestehend aus 20 unabhängigen Realisierungen („Trials“) mit einer Datenlänge von 3000 Datenpunkten, simuliert. Sämtliche Modelle wurden in Matlab® (Version 2014b, Mathworks, Inc.) neu implementiert.

#### *Modifiziertes lineares Kus-Modell*

Das ursprüngliche Kus-Modell besteht aus einem Netzwerk aus sechs Kanälen, welche jeweils durch linear gekoppelte stochastische Differenzgleichungen realisiert sind, sowie einem nicht gekoppelten Kanal bestehend aus Gaußschem weißem Rauschen (Kus et al. 2004). Ein Vorteil gegenüber anderen Modellen ist seine Einfachheit und die Möglichkeit experimentell erhobene EEG-Daten als Datengrundlage zu verwenden. Für eine bessere Vergleichbarkeit gegenüber den anderen Modellen wurde ein Kanal des ursprünglichen Kus-Modells entfernt. Entsprechend der Studie von Florin et al. (Florin et al. 2010a) wurde die ursprünglichen ITZ zwischen den Kanälen von einem Datenpunkt auf eine Laufzeit von vier bzw. acht Datenpunkten variiert. Dies diente einerseits dazu besser den



Einfluss von unterschiedlichen Heruntertaktungsfrequenzen zu untersuchen, sowie andererseits, um den Einfluss von Vorverarbeitungen auf die Schätzung der ITZ zu bestimmen. Das verwendete Modell ist in Abbildung 20 dargestellt.



**Abbildung 20: Kopplungsdiagramm des Kus-Modells.** Durchgezogene Pfeile zeigen direkte, gepunktete Pfeile zeigen indirekte Verbindungen. Ziffern 1-4: simulierte Kanäle. Indirect coupling: indirekte Kopplung, Modeled coupling: modellierte (direkte) Kopplung, Noise: weißes Rauschen, Real Data: EEG-Daten,  $\delta$ : simulierte ITZ. Abbildung aus Weber et al. (2017).

Mathematisch lässt sich das Modell wie folgt beschreiben:

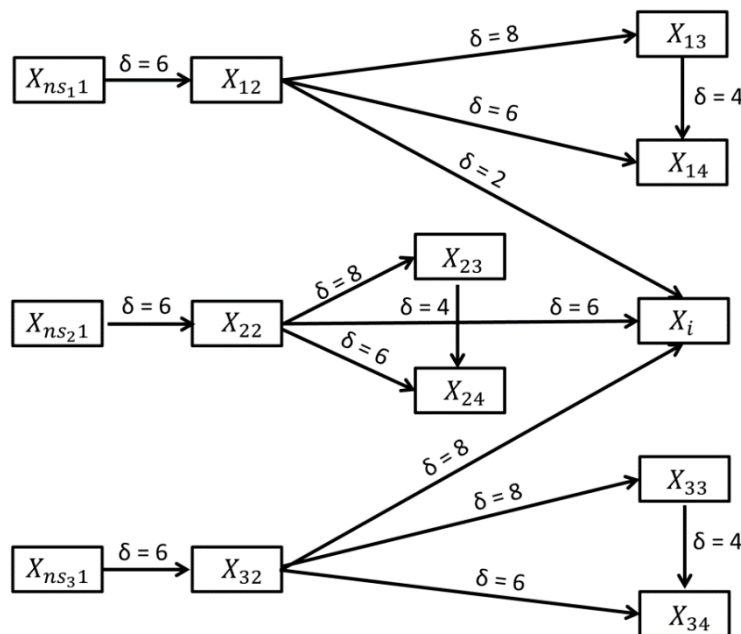
$$\begin{aligned}
 X_1(t) &= d(t) + V\eta_1(t) \\
 X_2(t) &= 0.4X_1(t-4) + V\eta_2(t) \\
 X_3(t) &= 0.4X_2(t-4) + V\eta_3(t) \\
 X_4(t) &= 0.4X_2(t-8) + V\eta_4(t) \\
 X_5(t) &= V\eta_5(t).
 \end{aligned}
 \tag{59}$$

Als Grundlage des ersten Kanals ( $X_1$ ) dienten 2,4 s ( $\equiv$  3000 Datenpunkte bei einer Abtastrate von 1250 Hz) eines experimentell erhobenen EEG-Kanals ( $d$ ) eines Parkinson Patienten, während einer Ruhekondition. Zu jedem Zeitpunkt  $t$  wurde jedem Kanal internes, dynamisches Rauschen  $\eta_i$  hinzugefügt. Dieses dynamische Rauschen beinhaltete

Gaußsches weißes Rauschen, welches auf ein Viertel der Varianz von  $d$  skaliert wurde. Entsprechend wurde externes weißes Rauschen hinzugefügt, welches Messrauschen entsprechen sollte. Dieses wird jedoch anders als das interne Rauschen nicht Teil der Dynamik des Kanals, da es nicht zeitabhängig ist. Für jede Realisierung des Modells wurden die gleichen EEG-Daten verwendet, jedoch jedes Mal neues internes und externes Rauschen erzeugt. Für die Aufzeichnung und Verwendung der EEG-Daten gab der Patient zuvor sein informiertes schriftliches Einverständnis. Dies erfolgte unter Zustimmung der lokalen Ethikkommission und unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki.

### CLMM

Dem CLMM liegt die Intention zugrunde, den Einfluss von Vorverarbeitungsprozeduren auf hochgradig nichtlineare Kopplungsdynamiken zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde das Kopplungsmuster des Kus-Modells adaptiert und mit unterschiedlichen Graden einer nichtlinearen Kopplungsfunktion versehen. Das Kopplungsmuster ist in Abbildung 21 dargestellt.



**Abbildung 21: Kopplungsdiagramm des CLMM-Modells.**  $\delta$ : simulierte ITZ, ns: Rauschen,  $X_{ij}$ :  $i$  = Anzahl Iterationen der Kopplungsfunktion (Abschnitt),  $j$  = Kanalnummer innerhalb des

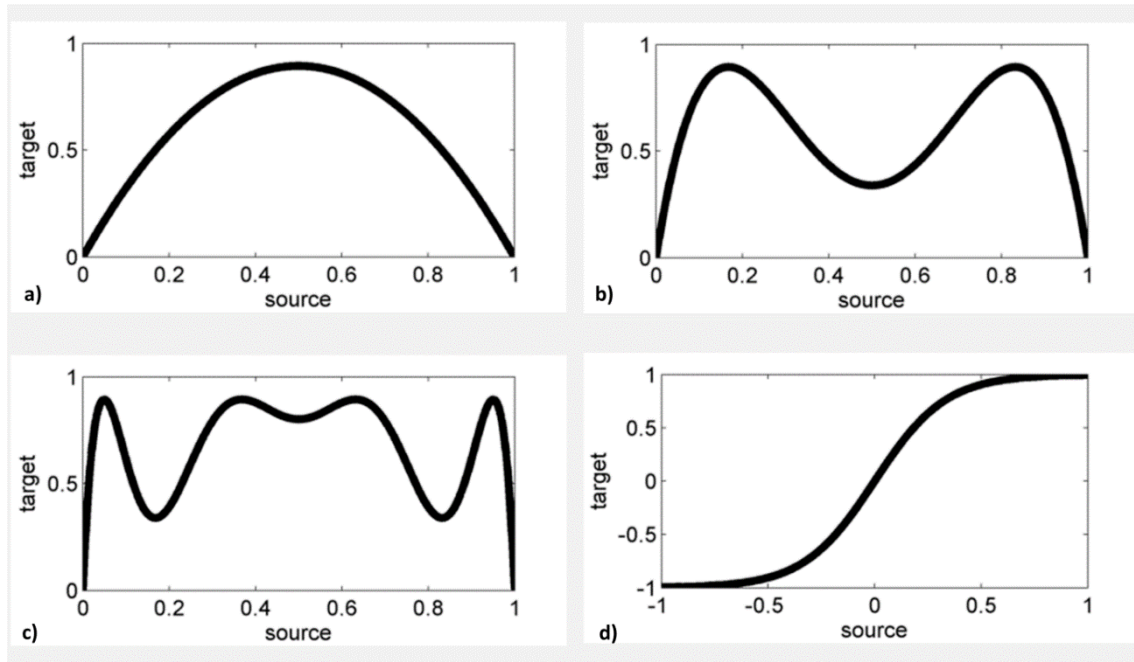
Abschnittes  $i$ ;  $X_i$ : integrierender Kanal welcher Eingänge aus allen Abschnitten erhält. Abbildung aus Weber et al. (2017).

Grundlage bzw. Input des Modells war Gaußsches weißes Rauschen, welches auf das Intervall  $[0,1]$  normiert wurde. Als Kopplungsfunktion wurde die iterierte Logistische Gleichung (May 2012) verwendet:

$$f: x_{t,n+1} = \alpha x_{t,n}(1 - x_{t,n}), \quad (60)$$

Wobei  $n$  die Anzahl Iterationen und  $t$  die Zeit angibt. Der Parameter  $\alpha$  wurde mit 3,576 so gewählt, dass leicht chaotische Dynamik erzeugt wird. Die Logistische Gleichung ist bezüglich ihres parameterabhängigen Langzeitverhaltens gut charakterisiert und findet sowohl im Kontext von Studien mit TE (Boba et al. 2015; Dickten und Lehnertz 2014) als auch im Rahmen von Simulationen neuronaler Aktivität (Pashaie und Farhat 2009; Perea et al. 2006) Anwendung.

Das CLMM besteht aus drei Abschnitten mit je vier Kanälen, wobei das Kopplungsmuster jedes Abschnitts dem Kus-Modell entsprach. Zusätzlich gibt es einen weiteren Kanal, zu dem jeder Abschnitt mit unterschiedlichen Laufzeiten projiziert. Da dieser Kanal mit allen drei Abschnitten gekoppelt ist, wird er im Folgenden als zu jedem Abschnitt zugehörig definiert. Die drei Abschnitte unterscheiden sich durch die Anzahl Iterationen der Kopplungsfunktion. Dies resultiert effektiv in Polynomgleichungen zweiten, vierten und achten Grades. Die Graphen der iterierten Kopplungsfunktionen sind in den Abbildungen 22a-c dargestellt.



**Abbildung 22: Kopplungsfunktionen.** a) Kopplungsfunktion des CLMM nach einer Iteration, b) Kopplungsfunktion des CLMM nach zwei Iterationen, c) Kopplungsfunktion des CLMM nach drei Iterationen, d) Sigmoide Kopplungsfunktion des CSEM. source: Ursprung der Kopplung, target: Ziel der Kopplung. Abbildung aus Weber et al. (2017).

Mathematisch ist das CLMM durch folgendes Gleichungssystem charakterisiert:

$$X_{ns1}(t) = \eta_1(t)$$

$$X_{m2}(t) = \frac{0.4f^m(X_{m1}(t-6)) + V\eta_2(t)}{\gamma + V}$$

$$X_{m3}(t) = \frac{0.4f^m(X_{m2}(t-8)) + V\eta_3(t)}{\gamma + V}$$

$$X_{m4}(t) = \frac{0.4(f^m(X_{m2}(t-6)) + f^m(X_{m3}(t-4))) + V\eta_4(t)}{2\gamma + V} \quad (61)$$

$$X_i(t)$$

$$= \frac{0.4(f^1(X_{12}(t-2)) + f^2(X_{22}(t-6)) + f^3(X_{32}(t-8))) + V\eta_5(t)}{3\gamma + V},$$

Hierbei beschreibt  $f^m$  mit  $m = 1$  die Iterationen der Kopplungsfunktion des ersten Abschnitts,  $m = 2$  die Anzahl der Iterationen des zweiten Abschnitts und  $m = 3$  die Anzahl Iterationen des dritten Abschnitts. Wie bei den anderen Modellen wurde internes und

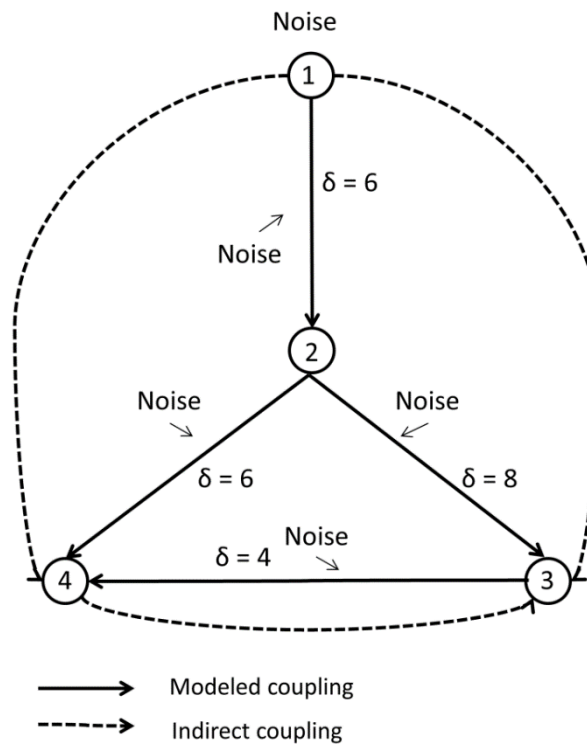
externes weißes Rauschen mit einem Viertel der Varianz des Eingangssignals hinzugefügt. Da die Logistische Funktion nur für das Intervall  $[0, 1]$  definiert ist, wurde das Rauschen entsprechend auf dieses Intervall normalisiert. Aus dem gleichen Grund wurde auch  $X$  nach jedem Zeitschritt auf dieses Intervall durch Division des größtmöglichen Wertes  $\zeta\gamma+V$  reskaliert, wobei  $\zeta$  die Anzahl an Inputs darstellt.

### *CSEM*

Das CSEM beinhaltet fünf unidirektional gekoppelte Kanäle mit Gaußschem weißen Rauschen als Input. Die Kanäle sind zunächst durch eine einfache Linearkombination aller Eingänge miteinander gekoppelt. Die entstehende Summe wurde jedoch anschließend über eine Sigmoid-Funktion integriert:

$$f: y_t = \frac{2}{1 + e^{-ax_t}} - 1, \quad (62)$$

wobei der Parameter  $a = 6$  die Steigung der Sigmoidkurve bestimmt. Der Definitionsbereich beinhaltet jeweils das Intervall  $[-1, 1]$  (Abb. 22d). Das Modell wurde gewählt, um Einzelzellaktivität zu simulieren. Hierbei entspricht der Wendepunkt der Sigmoidkurve einer vereinfachten Darstellung des Grenzwertes zur Auslösung eines Aktionspotentials. Die Sigmoidfunktion findet u. a. häufig Anwendung in künstlichen neuronalen Netzen im Bereich des maschinellen Lernens (Kriegeskorte 2015). Das Kopplungsmuster entspricht einem Abschnitt des CLMM und ist in Abbildung 23 dargestellt.



**Abbildung 23: Kopplungsdiagramm des CSEM.** Durchgezogene Pfeile zeigen direkte, gepunktete Pfeile zeigen indirekte Verbindungen. Ziffern 1-4: simulierte Kanäle. Indirect coupling: indirekte Kopplung, Modeled coupling: modellierte (direkte) Kopplung, Noise: weißes Rauschen,  $\delta$ : simulierte ITZ. Abbildung aus Weber et al. (2017).

Das Modell wird durch folgendes Gleichungssystem beschrieben:

$$\begin{aligned}
 X_1(t) &= \eta_1(t) \\
 X_2(t) &= f(0.4X_1(t-6)) + V\eta_2(t) \\
 X_3(t) &= f(0.4X_2(t-8)) + V\eta_3(t) \\
 X_4(t) &= f(0.4(X_2(t-6) + X_3(t-4))) + V\eta_4(t).
 \end{aligned}
 \tag{63}$$

Gaußsches weißes Rauschen wurde als Input für das Modell verwendet. Wie bei den anderen Modellen wurde internes und externes Rauschen, skaliert auf ein Viertel der Varianz des Inputsignals hinzugefügt.

### 5.2.2. Vorverarbeitungsprozeduren

Im Rahmen der Studie sollte hauptsächlich der Einfluss von unterschiedlichen Filtern auf die Schätzung der Transfer Entropie untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden drei Tiefpass-Filter-Frequenzen bei 320 Hz, 160 Hz und 80 Hz, sowie zwei Hochpass-Filter-Frequenzen bei 1 und 2 Hz untersucht. Als Filtertypen wurden nicht-phasenneutrale („akausale“) Butterworth Filter 4. Ordnung, mit unendlicher Impulsantwort, verwendet. Der Butterworth-Filter ist aufgrund seiner Filtereigenschaften im Bereich der Neurowissenschaften der meistverwendete Filtertyp. Im Gegensatz zu anderen Filtertypen wie etwa dem Chebyshev-Filter kommt es zu keinen Verzerrungen, sog. „Ripples“, im Durchlass- oder Sperrband des Frequenzbereichs (Butterworth 1930).

Als weiteres Ziel sollte der Einfluss von Heruntertaktung auf TE untersucht werden. Hierzu wurden die drei Heruntertaktungs-Faktoren zwei, sechs und 10 analysiert. Das bedeutet, dass das heruntergetaktete Signal nur noch jeweils jeden zweiten, sechsten bzw. zehnten Datenpunkt beinhaltet. Während die Abhängigkeit der Schätzung von TE auf die Datenlänge bereits in Studien untersucht wurde (Abdul Razak und Jensen 2014; Marschinski und Kantz 2002), sollte im Rahmen der vorliegenden Studie explizit der Effekt einer unzureichend aufgelösten Taktung analysiert werden. Um die Datenlänge nach Heruntertaktung konstant zu halten, wurden zunächst entsprechend längere Modell-Datensätze mit 6000, 18000 bzw. 30000 Datenpunkten generiert. Filter- und Heruntertaktungsoperationen wurden mithilfe der *filter* und *decimate* Funktionen der „Signal Processing Toolbox“ in Matlab (Matlab 2014b) durchgeführt. Die *decimate*-Funktion führt neben der Heruntertaktung auch eine Tiefpass-Filteroperation mittels eines phasen-neutralen Chebyshev I Filters 8. Ordnung und unendlicher Impulsantwort durch. Die Tiefpass-Frequenz liegt bei  $f_c = 0.8f_{ny}/r$ , wobei  $f_{ny}$  die Nyquist-Frequenz (Shannon und Weaver 1949) und  $r$  der Heruntertaktungsfaktor ist. Die Nyquist-Frequenz ist definiert als die Hälfte der Abtast- bzw. Samplingfrequenz  $F_s$  und entspricht der maximal auflösbaren Frequenz bei gegebener Abtastrate.

Als weiteres Ziel sollten phasen-neutrale (akausale) mit nicht-phasen-neutralen (kausalen) Filtern verglichen werden. Im Gegensatz zu einem nicht-phasen-neutralen Filter, wird der phasen-neutrale Filter sowohl vorwärts als auch rückwärts auf das Signal angewandt. Hierdurch werden jegliche Phasenverschiebungen, die eine einmalige Anwendung des Filters auf das Signal hat, ausgeglichen. Ein Nachteil, gerade für zeitsensitive Methoden ist, dass Vergangenheit und Zukunft des Signals durch die

zweimalige Anwendung des Filters korreliert werden (Florin et al. 2010a). Aus diesem Grund wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Anwendung von TE, nicht-phasen-neutrale Filter zu einer höheren Rate falsch detektierter Verbindungen führen. Für diesen Vergleich wurde das Kus-Modell, Butterworth-Filter mit Tiefpass-Frequenzen bei 320, 160 und 80 Hz, sowie Hochpass-Frequenzen bei 1 und 2 Hz verwendet. Für die phasen-neutralen Filter wurde die *filtfilt* Funktion der „Signal Processing Toolbox“ in Matlab® verwendet. Da phasen-neutrale Filter doppelt so viele Datenpunkte wie nicht-phasen-neutrale Filter aggregieren, wird dadurch effektiv die Filterordnung verdoppelt. Um den Vergleich beider Filtertypen vergleichbarer zu machen, wurde entsprechend für den nicht-phasen-neutralen Filter eine Filterordnung von vier und für den phasen-neutralen Filter eine Filterordnung von zwei gewählt.

Schließlich sollte getestet werden, ob die Wahl der Filterordnung einen entscheidenden Einfluss auf die Schätzung der ITZ hat, da mit steigender Ordnung mehr benachbarte Datenpunkte integriert bzw. aggregiert werden. Für diese Analyse wurde ebenfalls das Kus-Modell, sowie kausale 80 Hz Tiefpass-Butterworth-Filter mit Filterordnungen von eins bis neun und unendlicher Impulsantwort verwendet.

Die insgesamt 23 Versuchsgruppen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.



**Tabelle 2: Vorverarbeitungsparameter**

Gruppe	Filter-Typ	Frequenz [Hz]	Filter-Ordnung	Modelle
Kontrolle				Kus, CLMM, CSEM
Heruntertaktung + Tiefpass (akausal)	Chebyshev I	Fs: 125 Ff: 60	8	Kus, CLMM, CSEM
		Fs: 208 Ff: 100		Kus, CLMM, CSEM
		Fs: 625 Ff: 300		Kus, CLMM, CSEM
Hochpass (kausal)	Butterworth	1	4	Kus, CLMM, CSEM
		2		Kus, CLMM, CSEM
320		Kus, CLMM, CSEM		
160		Kus, CLMM, CSEM		
80		Kus, CLMM, CSEM		
Tiefpass (kausal)		80	1-9	Kus
		1	2	Kus
2				
320		Kus		
160		Kus		
80		Kus		

Fs: Abtastrate, Ff: Filterfrequenz.

### 5.2.3. Statistik

Für jeden Datensatz wurde eine nichtparametrische Permutationsstatistik berechnet, um die Signifikanz des mittels TE detektierten Informationsflusses zu prüfen (Lindner et al. 2011). Je Datensatz wurde TE zunächst für jede Realisierung („Trial“) berechnet. Dann wurden Surrogat-Daten erzeugt, indem die Zeitreihen zwischen den Trials randomisiert wurden und es wurde hiervon ebenfalls die TE je Trial, sowie die mittlere Differenz der TE-Schätzung der Originaldaten und der Surrogatdaten berechnet. Schließlich wurden die TE-Schätzungen jeden Trials zwischen den Originaldaten und der Surrogatdaten  $n_p$  mal permutiert und erneut die mittlere Abweichung beider Verteilungen berechnet. Falls die Differenz der Original- und Surrogatdaten über dem Perzentil 95 der Verteilung permutierter Differenzen lag, wurde TE bei einem  $\alpha$ -Level von 5 % als signifikant betrachtet.

Die Anzahl Permutationen beeinflusst den minimal auflösbaren p-Wert entsprechend:

$$\frac{1}{\text{number of permutations}} < \frac{p}{c}, \quad (64)$$

wobei  $c$  die Anzahl statistischer Vergleiche ist. Für die vorliegenden Analysen wurde die standardmäßige Anzahl Permutationen  $n_p = 190100$  der verwendeten Toolbox genutzt, was einem kleinstmöglichen p-Wert  $< 0,0001$  entspricht.

Aus jedem Modelldatensatz wurden nach Schätzung von TE vier Parameter extrahiert:

- 1) Falsch negative direkte Verbindungen (engl.: „False Negative Direct Connections“, FNDC), welche dem prozentualen Anteil nicht detektierter Verbindungen relativ zur Gesamtanzahl modellierter Verbindungen entspricht.
- 2) Falsch negative indirekte Verbindungen (engl.: „False Negative Indirect Connections“, FNIC), welche dem prozentualen Anteil geschätzter ( $p_{\text{ind,est}}$ ) zu erwarteter ( $p_{\text{ind,exp}}$ ) indirekter Verbindungen entspricht:

$$\text{FNIC} = 100 \left( 1 - \frac{p_{\text{ind,est}}}{p_{\text{ind,exp}}} \right). \quad (65)$$

Da der hier verwendete Schätzer von TE nicht zwischen direkten und indirekten Verbindungen unterscheiden kann, werden nicht detektierte indirekte Verbindungen hier ebenfalls zu den falsch negativen Verbindungen gezählt.

- 3) Falsch positive Verbindungen (FP), welche dem prozentualen Anteil geschätzter zu möglicher falsch positiver Verbindungen entspricht.
- 4) Die mittlere Abweichung dd (engl.: delay deviation“) der geschätzten von der simulierten ITZ:

$$dd = \frac{1}{nm} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |\delta_{est}^{ij} - \delta_{exp}^j|, \quad (66)$$

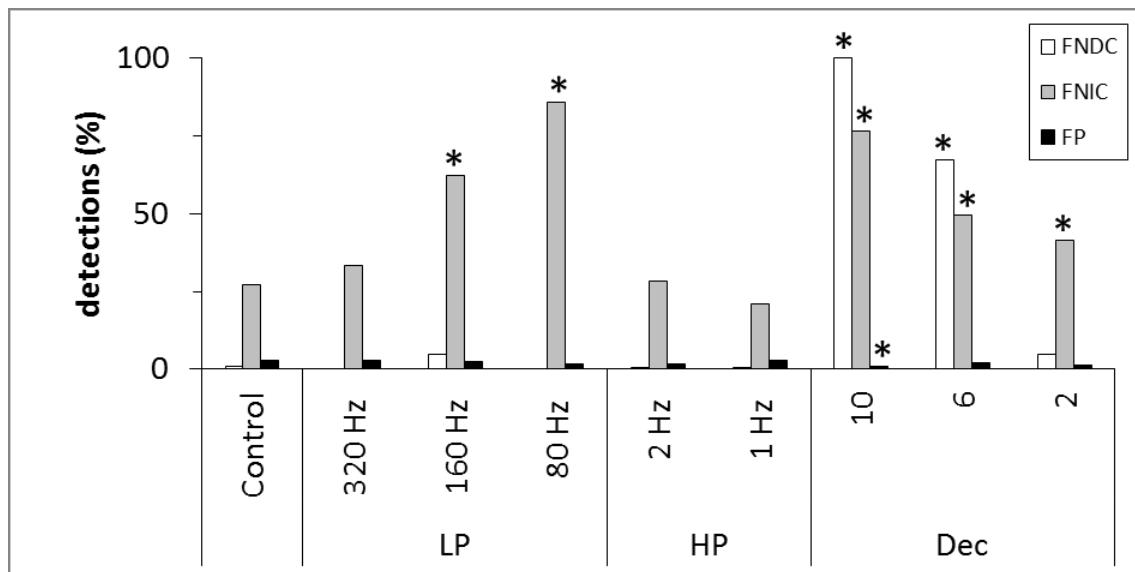
wobei  $n$  der Anzahl generierter Datensätze,  $m$  der Anzahl simulierter direkter Verbindungen,  $\delta_{est}^{ij}$  der geschätzten und  $\delta_{exp}^j$  der simulierten ITZ entspricht. Eine mittlere Abweichung von Null entspräche einer perfekten Schätzung der simulierten ITZ.

Für den statistischen Vergleich, der falsch negativen und falsch positiven Verbindungen zwischen den unterschiedlichen Analysegruppen und Datensätzen, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, da dieser selbst für kleine Testgrößen valide ist (Weiß und Rzany 2008). Für die statistischen Vergleiche der mittleren ITZ wurde der nichtparametrische Wilcoxon Rang-Summen Test verwendet, da eine Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov Test nicht bestätigt werden konnte. Alle Tests wurden mittels Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche korrigiert. Die statistischen Tests wurden mit Hilfe der „Statistics and Machine Learning“ Toolbox in Matlab durchgeführt.

### 5.3. Ergebnisse

#### 5.3.1. Kus-Modell

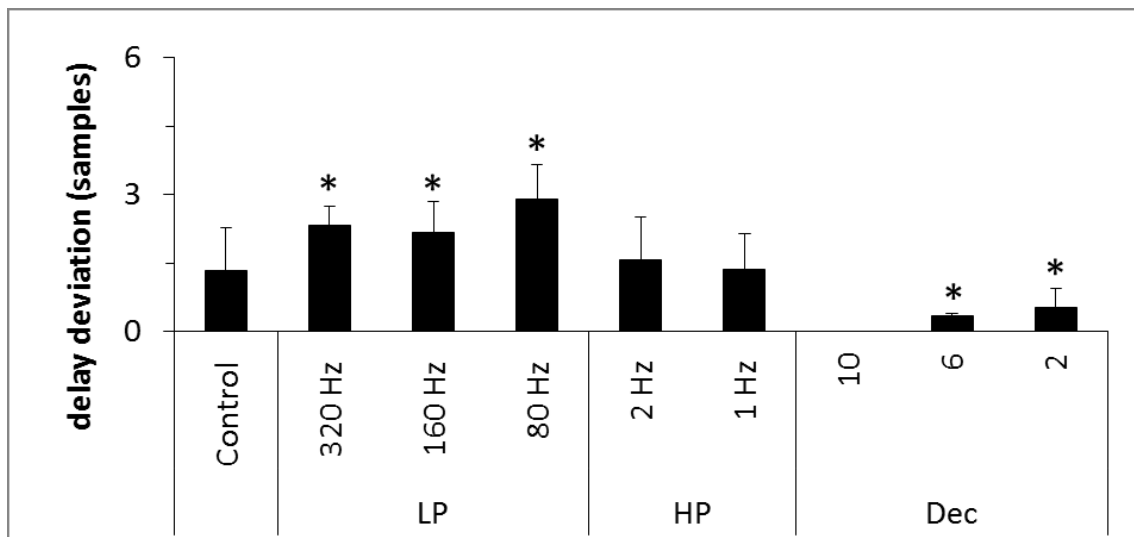
Der Einfluss verschiedener Filter- und Heruntertaktungsoptionen auf die Schätzung der TE, unter Verwendung des linearen Kus-Modells, ist in Abbildung 24 dargestellt. Bei der unbehandelten Kontrollgruppe, sowie allen gefilterten Datensätzen wurden jeweils weniger als 5 % FNDC und FP detektiert. Für zunehmend niedrigere Tiefpass-Filterfrequenzen nahmen die FNIC ausgehend von 27% bei der Kontrollgruppe bis 86 % bei einer Filterfrequenz von 80 Hz sukzessiv erheblich zu. Die Anwendung der Hochpass-Filter schien keinen Einfluss auf die Schätzung der TE gehabt zu haben.



**Abbildung 24: Fehlerhafte Detektionen beim Kus-Modell.** LP: Tiefpass Filter, HP: Hochpass-Filter, Dec: Heruntertaktung. \* zeigen signifikante Unterschiede zur Kontrollkondition an (exakter Test nach Fischer,  $p < 0,05$ ; Bonferroni-korrigiert). Abbildung aus Weber et al. (2017).

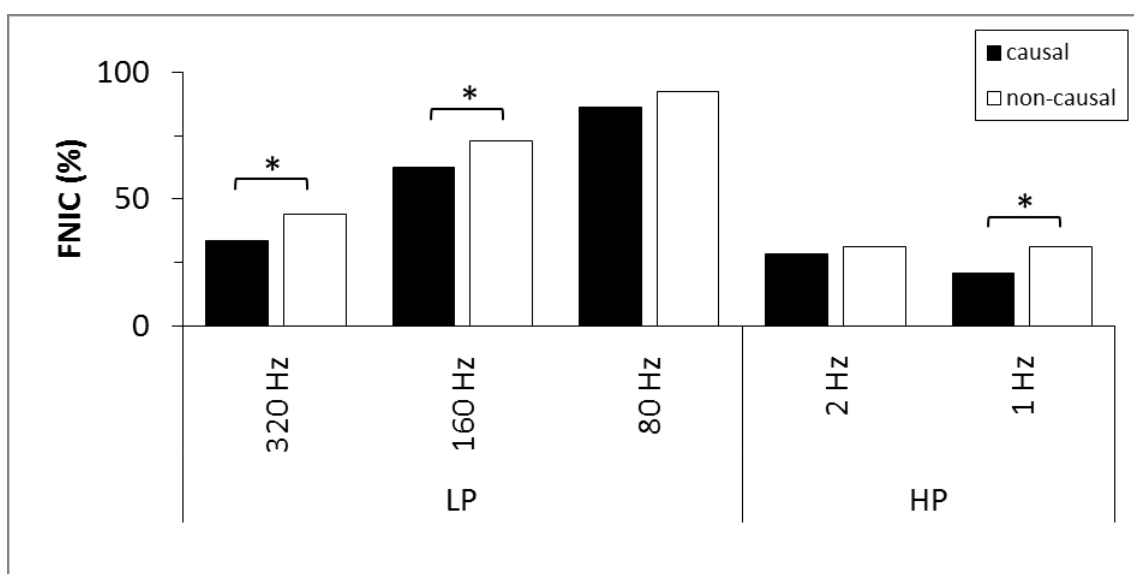
Einen ähnlichen Effekt auf die FNIC hatte auch die Heruntertaktung der Daten. Auch hier wurde mit größer werdendem Heruntertaktungsfaktor eine signifikante monotone Zunahme von 41 % auf fast 80 % FNIC beobachtet. Im Gegensatz zu den Filteroperationen wurde beim Heruntertakten ebenfalls eine extrem starke Zunahme der FNDC für die Faktoren sechs (67 %) und 10 (100 %) detektiert.

In Abbildung 25 ist der Einfluss der gleichen Vorverarbeitungsparameter auf die Schätzung der ITZ dargestellt. Die mittlere Abweichung der ITZ wurde für die Kontrollgruppe auf unter zwei Datenpunkte geschätzt. Auch hier konnte nach Anwendung der Hochpass-Filter kein Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Für sukzessiv niedrigere Tiefpass-Frequenzen konnte zwar kein eindeutiges Monotonieverhalten detektiert werden, allerdings wiesen alle drei Filtergruppen eine signifikant höhere Abweichung der mittleren ITZ auf, wobei das Maximum bei 80 Hz und einer Abweichung von 2,9 Datenpunkten [ $\pm 0,7$  Standardabweichung] lag. Interessanterweise führte das Heruntertakten um die Faktoren zwei und sechs zu einer signifikanten Abnahme der mittleren Abweichung der ITZ. Dies liegt darin begründet, dass durch die Heruntertaktung die simulierte ITZ kleiner wird und somit die Freiheitsgrade für mögliche Abweichungen abnehmen. Da die FNDC bei dem Faktor 10 100 % betragen konnte hierfür keine mittlere Abweichung der ITZ berechnet werden.



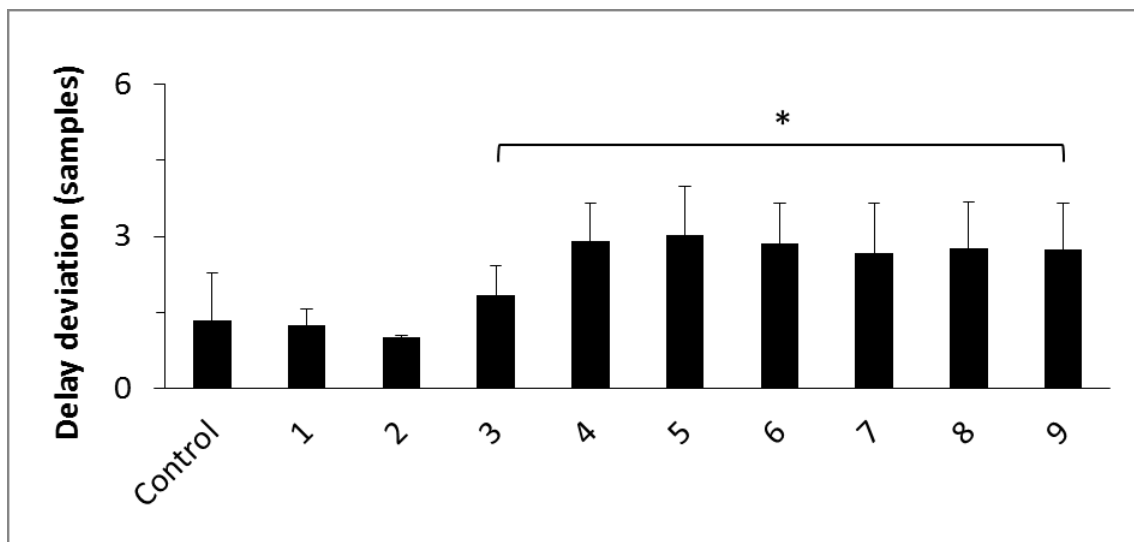
**Abbildung 25: Abweichungen von simulierter ITZ beim Kus-Modell.** LP: Tiefpass Filter, HP: Hochpass-Filter, Dec: Heruntertaktung. \* zeigen signifikante Unterschiede zur Kontrollkondition an (Wilcoxon Rangsummen-Test,  $p < 0,05$ ; Bonferroni-korrigiert). Fehlerbalken zeigen Standardabweichung. Abbildung aus Weber et al. (2017).

In Abbildung 26 ist der differenzielle Einfluss von phasen-neutralen zu nicht-phasen-neutralen Filtern auf FNIC dargestellt. Beide Filtertypen führten zu einer monotonen Zunahme der FNIC für sukzessiv niedrigere Filterfrequenzen. Bei Tiefpass-Frequenzen von 320 und 160 Hz, sowie einer Hochpass-Frequenz von 1 Hz konnten signifikant mehr FNIC nach Verwendung eines phasen-neutralen Filters detektiert werden. FNDC und FP Verbindungen waren jeweils für alle Filteroptionen unter 5 % und zeigten keine signifikanten Unterschiede (siehe Anhang Abb. A 6 und A 7).



**Abbildung 26: Vergleich von FNIC für kausale und akausale Butterworth-Filter.** LP: Tiefpass Filter, HP: Hochpass-Filter. \* zeigen signifikante Unterschiede an (exakter Test nach Fischer,  $p < 0,05$ ; Bonferroni-korrigiert). Abbildung aus Weber et al. (2017).

Da mit steigender Filterordnung mehr benachbarte Zeitpunkte aggregiert werden, stellte sich die Vermutung, dass diese einen Einfluss auf die Schätzung der ITZ haben könnte. In Abbildung 27 ist die mittlere Abweichung der ITZ für eine Kontrollgruppe, sowie neun Filtergruppen (80 Hz Tiefpass-Filer) mit steigender Filterordnung dargestellt. Filter mit Ordnungen von drei bis neun führten zu signifikant größeren mittleren Abweichungen der ITZ als bei der Kontrollgruppe. Es konnte jedoch kein eindeutiges Monotonieverhalten detektiert werden. Für alle Filterordnungen wurden unter 5 % FNDC und FP gefunden (siehe Anhang Abb. A 3 und A 5). FNIC reichten von 50 % für einen Filter 1. Ordnung bis zu 93 % für eine Filterordnung von neun (Abb. A 4).



**Abbildung 27: Mittlere Abweichung der ITZ in Abhängigkeit der Filterordnung eines 80 Hz Tiefpass-Filters.** Sternchen zeigen Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (Wilcoxon Rang-Summen-Test,  $p < 0,05$ , Bonferroni korrigiert). Fehlerbalken zeigen Standardabweichung. Control: Kontrollgruppe, Delay deviation: Mittlere Abweichung der ITZ, samples: Datenpunkte. Abbildung aus Weber et al. (2017).

### 5.3.2. CLMM

Abbildung 28 zeigt den Einfluss verschiedener Vorverarbeitungsprozeduren in Abhängigkeit unterschiedlicher Grade von Nichtlinearität des CLMM. Für sukzessiv niedrigere Tiefpass-Filterfrequenzen, sowie sukzessiv größere Heruntertaktungs-Faktoren konnte eine monotone Zunahme der FNDC beobachtet werden (Abb. 28a). Dieses Verhalten war zunächst unabhängig vom Grad der Nichtlinearität, bzw. der

Anzahl Iterationen der logistischen Kopplungsfunktion. Interessanterweise war die Zunahme der FNDC beim dritten, am stärksten nichtlinearen, Abschnitt des CLMM, geringer (34 %) als beim ersten (52 %) und zweiten (72 %) Abschnitt. Bei Betrachtung der FNDC der Einzelverbindungen je Abschnitt (Tab. 3) stellt sich heraus, dass hierfür keine einzelne Verbindung ursächlich ist. Im direkten Vergleich von Abschnitt eins und drei fällt jedoch die Verbindung  $X_{m2}$  zu  $X_i$ . (94 % FNDC bei X 1 und 28 % bei X 3) auf, welche die einzige Verbindung mit unterschiedlich modellierten ITZ zwischen den Abschnitten ist. Wie beim Kus-Modell haben auch hier die Hochpass-Filter keinen Einfluss auf die FNDC und liegen wie bei der Kontrollgruppe unter 1 %. Heruntertaktung mittels der Faktoren zwei, sechs und acht führte jeweils zu einer Zunahme der FNDC auf bis zu 24 %, 57 % und 87 %.

**Tabelle 3: Anteil signifikanter FNDC je Abschnitt nach Anwendung eines 80 Hz Tiefpass-Filters.**

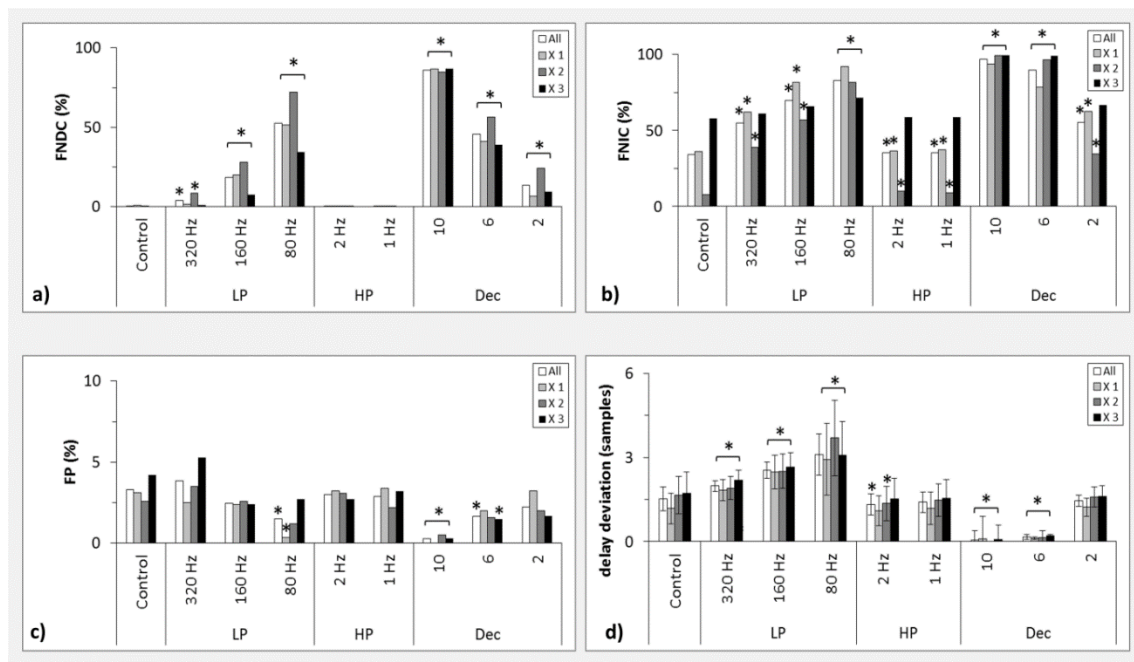
Abschnitt	X 1	X 2	X 3
$X_{ns1} \rightarrow X_{m2}$	82%	60%	93%
$X_{m2} \rightarrow X_{m3}$	0%	37%	0%
$X_{m2} \rightarrow X_{m4}$	8%	71%	4%
$X_{m2} \rightarrow X_i$	94%	93%	28%
$X_{m3} \rightarrow X_{m4}$	74%	100%	48%

Auch bei den FNIC kam es zu einem monotonen Anstieg in Abhängigkeit der Tiefpass-Filterfrequenzen. Dieser war jedoch ebenfalls unabhängig vom Grad der Nichtlinearität. Im Gegensatz zu den FNDC wurden hier selbst bei der Kontrollgruppe bis zu 58 % FNIC beim dritten Abschnitt registriert. Im ersten Abschnitt führten sukzessiv niedrigere Tiefpass-Filterfrequenzen zu bis zu 62 % (320 Hz), 81 % (160 Hz) und 92 % (60 Hz) FNIC. Die Zunahme der FNIC im Abschnitt drei war wiederum deutlich geringer als in den übrigen Abschnitten. Mit der Ausnahme des dritten Abschnitts und einem Faktor von zwei führte Heruntertaktung stets zu einer signifikanten Zunahme der FNIC. Die Anwendung von Hochpass-Filtern hatte wie zuvor auch hier kaum einen Effekt.

Abbildung 28c zeigt den Einfluss der Vorverarbeitung auf den Anteil FP. Unabhängig vom verwendeten Filter und dem Grad der Nichtlinearität waren alle FP um 2,5 % verteilt, wobei der niedrigste Wert bei 0,4 % für den ersten Abschnitt und einer Filterfrequenz von 80 Hz und der größte Wert bei 5,3 % für den dritten Abschnitt und einer Frequenz von 320 Hz lag. Nach einer initialen Zunahme nach Anwendung eines 320 Hz Tiefpass-Filters

konnte für sukzessiv niedrigere Frequenzen eine Abnahme der FP beobachtet werden. Diese Abnahme war jedoch nur für den 80 Hz Tiefpass-Filter und nur für den ersten Abschnitt und den Mittelwert aller Abschnitte signifikant. Ein ähnliches Verhalten wurde für sukzessiv größere Heruntertaktungs-Faktoren beobachtet, wobei hier die Abnahme der FP für alle Abschnitte und dem Mittelwert der Abschnitte beim Faktor 10, sowie für den Abschnitt drei und den gemittelten Abschnitten bei Faktor 6 signifikant war.

Bei der mittleren Abweichung der ITZ wurde für sukzessiv niedrigere Tiefpass-Filterfrequenzen eine signifikante monotone Zunahme von  $1,2 [\pm 0,6 \text{ SD}]$  bis zu  $3,7 [\pm 1,4 \text{ SD}]$  Datenpunkten beobachtet. Sukzessiv größere Heruntertaktungs-Faktoren führten zu einer signifikanten monotonen Abnahme der mittleren ITZ-Abweichung von  $1,2 [\pm 0,3 \text{ SD}]$  beim Faktor zwei zu  $0,0 [\pm 0,0 \text{ SD}]$  beim Faktor 10. Dieses Verhalten war unabhängig vom Grad der Nichtlinearität.

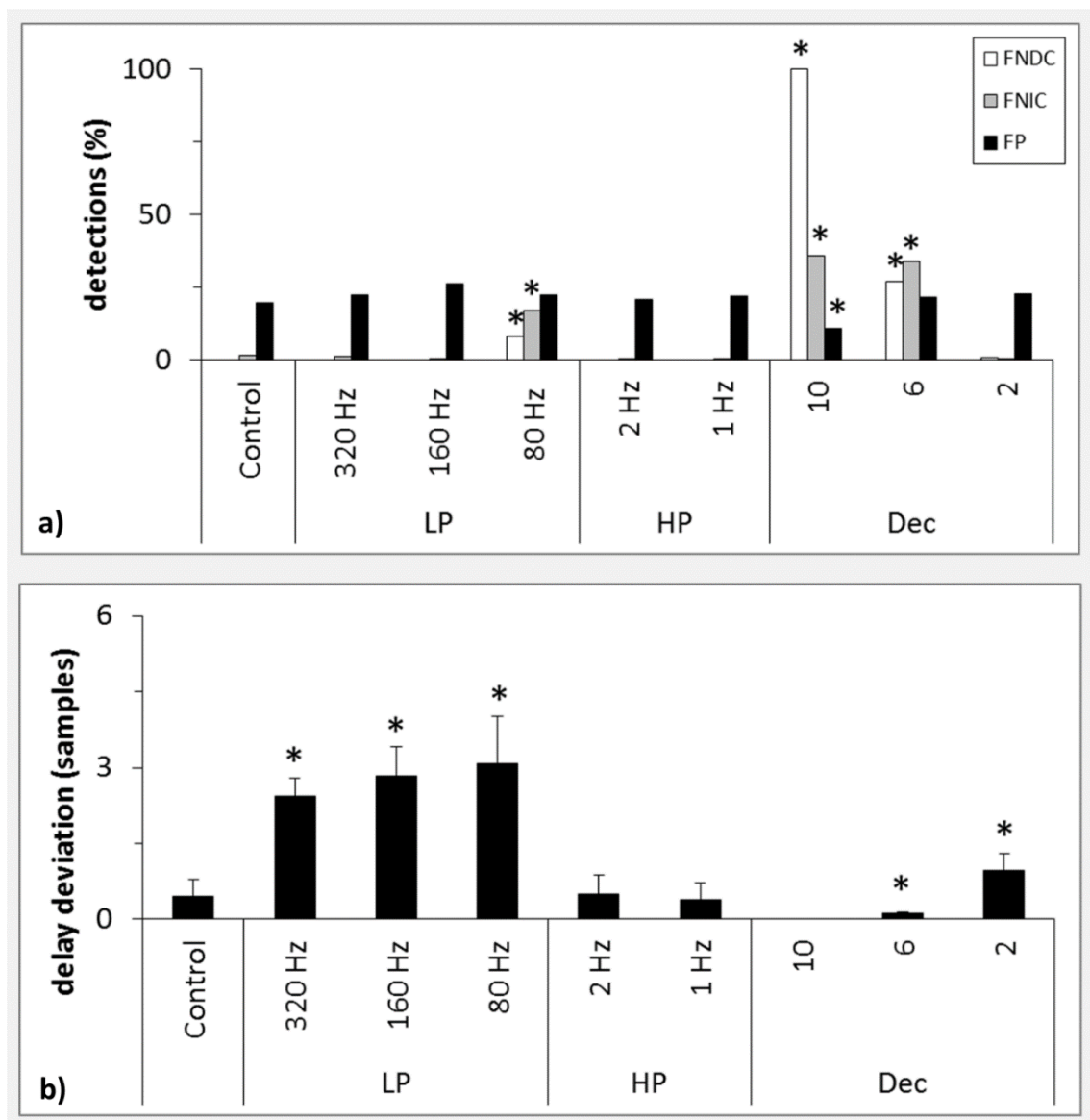


**Abbildung 28: Anteil falsch detektierter Verbindungen beim CLMM je Abschnitt bzw. Grad simulierter Nichtlinearität:** a) FNDC, b) FNIC, c) FP. d) zeigt die mittlere Abweichung der ITZ. LP: Tiefpass-Filter, HP: Hochpass, Dec: Heruntertaktung, X i: i-ter Abschnitt des CLMM, all: Mittelwert über alle Abschnitte. Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (a-c: Exakter Test nach Fisher,  $p < 0,05$ , Bonferroni korrigiert, d: Wilcoxon Rang-Summen Test,  $p < 0,05$ ). Fehlerbalken zeigen Standardabweichung. Abbildung aus Weber et al. (2017).



### 5.3.3. CSEM

Der Einfluss von Vorverarbeitungsprozeduren auf die Schätzung von TE beim CSEM ist in Abbildung 29 dargestellt. Von den verwendeten Filtern führte nur der 80 Hz Tiefpass-Filter zu einer signifikanten Zunahme von FNDC (8 %) und FNIC (17 %) gegenüber der Kontrollgruppe. Bei allen Versuchsgruppen, inklusive der Kontrollgruppe wurden bis zu 26 % FP detektiert. Ähnlich dem Kus-Modell und CLMM führte Heruntertaktung mit Faktoren von sechs und zehn zu einer signifikanten Zunahme von FNDC und FNIC. Bei dem Faktor zwei konnte hingegen keine Zunahme beobachtet werden. Interessanterweise kam es bei dem Heruntertaktungs-Faktor von 10 zu deutlich weniger FNIC (36 %) als FNDC (100 %), ein Effekt der tendenziell auch schon beim Kus-Modell beobachtet wurde. Sukzessives Heruntertakten führte auch hier zu einer monotonen Abnahme der FP, wobei der Unterschied zur Kontrolle nur für den Faktor 10 signifikant war.

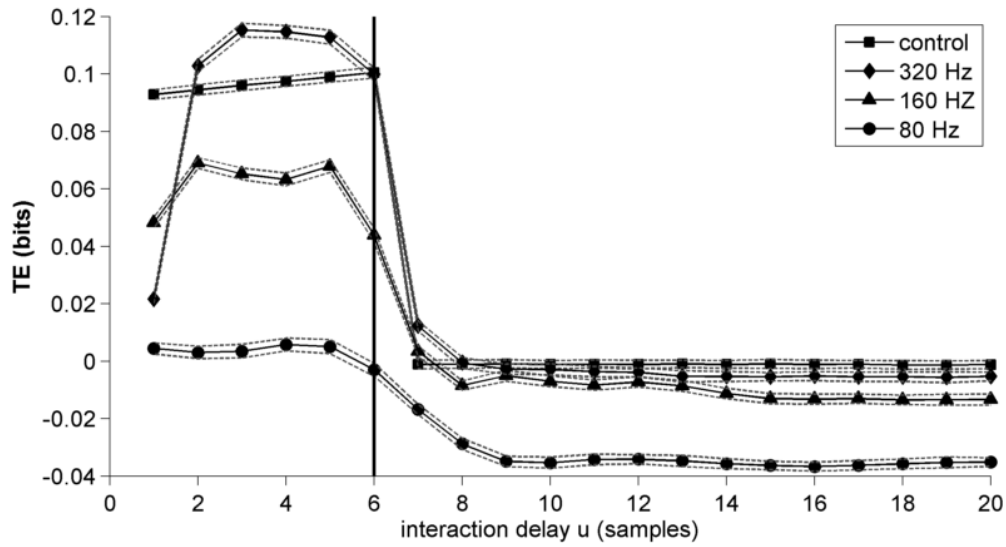


**Abbildung 29: Ergebnisse des CSEM. a) Anteil falsch detektierter Verbindungen beim CSEM. b) Mittlere Abweichung der ITZ.** LP: Tiefpass-Filter, HP: Hochpass-Filter, Dec: Heruntertaktung. Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe control (a: Exakter Test nach Fisher,  $p < 0,05$ ; Bonferroni korrigiert, b: Wilcoxon Rang-Summen Test,  $p < 0,05$ . Fehlerbalken zeigen Standardabweichung. detections: Falsch detektierte Verbindungen, delay deviation: mittlere Abweichung der ITZ, samples: Datenpunkte. Abbildung aus Weber et al. (2017).

Um zu testen, ob durch Filteroperationen entstandene ITZ-Abweichungen abhängig von der Wahl des Test-Intervalls sind, in welchem die ITZ geschätzt wird, bzw. ob die Abweichungen um die tatsächliche ITZ herum streuen, wurde beim CSEM ein deutlich größeres ITZ-Intervall von  $u = 1-100$  Datenpunkten verwendet. Sukzessiv niedrigere Tiefpass-Filterfrequenzen führten jeweils zu einem monotonen Anstieg der ITZ-Abweichung ( $2,4 \pm 0,4$ ;  $2,8 \pm 0,6$ ;  $3,1 \pm 0,9$  SD) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $0,5 \pm 0,3$  SD). Wie bei den anderen Modellen wurde auch hier kein Effekt der Hochpass-Filter beobachtet. Bei einem Heruntertaktungs-Faktor von zwei konnte eine signifikante Zunahme der ITZ-Abweichung auf  $1,0 \pm 0,3$  SD und bei einem Faktor von sechs eine signifikante Abnahme auf  $0,1 \pm 0,0$  SD festgestellt werden. Da 100 % FNDC gefunden wurden konnte für den Faktor 10 keine ITZ-Abweichung berechnet werden. Insgesamt streuten die Abweichungen bei allen Vorverarbeitungsprozeduren um die wahre ITZ nur minimal, so dass hier die Wahl des zu testenden Intervalls keinen großen Einfluss auf die Schätzung der ITZ hatte.

Abbildung 30 zeigt die mittlere Schätzung von TE als Funktion der getesteten ITZ für die Kontrollgruppe und die drei Tiefpass-Filterfrequenzen 320 Hz, 160 Hz und 80 Hz. Für getestete ITZ größer der simulierten ITZ konnten keine weiteren Extrema bei der TE Schätzung festgestellt werden ( $u = 21-100$  nicht dargestellt). Interessanterweise führte Filterung mit zunehmend niedrigeren Filterfrequenzen zu einem weicherem Abfallen der TE für getestete ITZ größer der simulierten ITZ. Auch führten sukzessiv niedrigerer Filterfrequenzen insgesamt zu niedrigeren Schätzungen von TE.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Wahl des Testintervalls keinen großen Einfluss auf die Schätzung der ITZ (und damit auch der TE) hat und diese bei Filterung nur geringfügig um den wahren Wert streuen. Wie zuvor beim Kus-Modell und dem CLMM wurde die ITZ bei Vorhandensein einer Abweichung zumeist unter- statt überschätzt.



**Abbildung 30: TE als Funktion getesteter ITZ beim CSEM (Kanäle 1 und 2) für eine Kontrollgruppe und drei Tiefpass-Filter.** Gepunktete Linien zeigen die SD. Der schwarze Balken bei  $u = 6$  zeigt die modellierte ITZ. control: Kontrollgruppe, interaction delay  $u$ : ITZ, samples: Datenpunkte. Abbildung aus Weber et al. (2017).

## Kapitel 6

# Charakterisierung subthalamischer Informationsverarbeitung bei Parkinson

### 6.1. *Motivation*

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) ist nach Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (Nussbaum und Ellis 2003). Trotz großer Fortschritte in der Behandlung und einer intensiven Beforschung sind viele Aspekte der Erkrankung nach wie vor unklar. So gibt es bis heute viele offene Fragen bezüglich der involvierten Pathomechanismen, die letztlich zu einer Dysregulation der Basalganglien-Kortex Schleifen führen. Neben der degenerierenden Substantia Nigra pars compacta scheint auch der Nucleus subthalamicus (STN) eine entscheidende Rolle im dysregulierten Netzwerk zu spielen (Albin et al. 1989; Lang und Lozano 1998; Galvan und Wichmann 2008; Herrington et al. 2016). Eine Stimulation dieser Region im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation (THS), als Therapiealternative zur medikamentösen Behandlung, kann motorische (Alamri et al. 2015) und nicht-motorische (Dafsari et al. 2016) Symptome deutlich reduzieren. Obwohl die THS eine seit Jahren etablierte Therapieoption darstellt ist wenig über ihren Wirkmechanismus bekannt (Herrington et al. 2016).

In den letzten Jahren wurde die Theorie entwickelt, dass THS wie eine informationelle Läsion wirkt, welche pathologische Informationen im Basalganglien-System überschreibt (Grill et al. 2004; Agnesi et al. 2013). Der Theorie liegt unter anderem die Beobachtung zugrunde, dass THS einerseits wie eine Läsionierung des Zielgebietes zu wirken scheint, andererseits die neuronale Aktivität im Einflussbereich der Stimulation stark reguliert und synchronisiert wird (Grill et al. 2004). Das Forschungsfeld der Informationstheorie bietet die Möglichkeit Information mittels der sog. Shannon Entropie

zu quantifizieren (Shannon und Weaver 1949). Entsprechend besitzt ein seltenes oder zufälliges Ereignis per Definition einen hohen und ein häufiges oder reguläres Ereignis einen niedrigen Informationsgehalt. Verschiedene Tierstudien haben bereits unterschiedliche Methoden aus dem Bereich der Informationstheorie genutzt, um die Pathologie und Therapieeffekte bei IPS Patienten mit Informationsgehalt und abgeleiteten Größen wie dem Informationstransfer (Schreiber 2000) zu korrelieren.

So wurde z. B. in einer Studie gezeigt, dass im GPi und der SNr des 6-OHDA Parkinson-Modell der Ratte eine größere neuronale Entropie (d. h. größerer Informationsgehalt) vorliegt als bei unbehandelten Kontrolltieren (Dorval und Grill 2014). Eine Behandlung durch THS senkte die Entropie jedoch wieder auf das Niveau der unbehandelten Tiere. Zusätzlich war vor THS-Behandlung trotz erhöhter Entropie ein reduzierter Informationstransfer innerhalb des GPi beobachtet worden. Dies deckt sich jedoch mit Simulationsstudien, die zeigen konnte, dass eine niedrige Entropie einen optimalen Informationstransfer begünstigt (Buehlmann und Deco 2010). Eine funktionelle Relevanz der Informationsverarbeitung konnte durch (Dorval et al. 2008) demonstriert werden, welche den Informationstransfer zwischen GPi und GPe, sowie den jeweiligen Informationsgehalt mit der Ausprägung von Symptomen im Parkinson-Modell des Rhesus-Affen korrelierten. Hierbei zeigte sich, dass die Symptomatik mit der neuronalen Entropie im GPi und GPe positiv zu korrelieren scheint.

Die Tierstudien scheinen demnach auf eine pathologische Informationsverarbeitung im GP hinzudeuten. Ob dies auch für das subthalamische Areal, also den STN und die Zona incerta (ZI), zutrifft wurde bisher weder in humanen noch Tierstudien untersucht.

Entsprechend sollte a) untersucht werden, ob der Informationsgehalt im subthalamischen Areal positiv mit den motorischen Symptomen von IPS Patienten korreliert.

Da sich nach Turing (Turing 1937) die Gesamtinformation aus Informationstransfer, Speicherung und Modifikation zusammensetzt, sollte zusätzlich b) Informationsspeicher (Lizier et al. 2012) und c) Informationstransfer (Schreiber 2000) c) im subthalamischen Areal charakterisiert werden. Informationsmodifikation ist gegenwärtig noch Gegenstand wissenschaftlichen Diskurses (Lizier et al. 2013), weshalb hierfür noch keine Möglichkeit der Quantifizierung existiert.

## 6.2. Studiendesign

### 6.2.1. Patienten

In die Studie wurden 19 akinetisch-rigide IPS Patienten (8 weiblich) mit einem durchschnittlichen Alter von 62 Jahren ( $\pm 9,6$  SD) und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 11 Jahren ( $\pm 5,2$  SD) retrospektiv eingeschlossen (Tabelle 4, für eine vollständige Tabelle siehe Anhang, Tab. A 1). Die Beurteilung der motorischen Symptomatik im medikamentösen ON und OFF (mittlere Differenz:  $22,5 \pm 9,5$  SD), sowie die Klassifikation des akinetisch-rigiden Subtyps erfolgte mittels Erhebung des UPDRS Teil III durch einen Kliniker. Aufgrund regelmäßiger ON/OFF Fluktuationen wurde die bilaterale Implantation von THS -Elektroden in den STN in Betracht gezogen. Die übliche Parkinson-Medikation wurde 12 Stunden vor Beginn der Operation abgesetzt, um den Einfluss auf elektrophysiologische Ableitungen und therapeutische Testung der THS zu minimieren. Alle Patienten gaben ihr informiertes schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission und entsprach den Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

**Tabelle 4: Patientendaten**

ID	Geschlecht	Alter	Ableitort (Seite)	# Elektroden	Krankheitsdauer (Jahre)	UPDRS ON (III)	UPDRS OFF (III)	UPDRS Diff.
1	w	70	STN (L)	4	13	17	32	15
2	m	58	STN (L)	5	9	43	54	11
3	w	58	STN (L)	5	14	14	41,5	28
4	w	64	STN (L/R)	5/3	20	21	64	43
5	m	61	STN (L/R)	5/3	10	23	35	12
6	m	57	STN (L)	5	3	13	32,5	20
7	m	62	STN (L)	3	12	24	60	36
8	m	63	STN (L)	3	9	25	62	37
9	w	66	STN (L)	4	14	27	37	10
10	w	66	STN (L)	5	18	29	58	29
11	w	44	STN (L)	4	6	9	31	22
12	m	70	STN (L/R)	5/5	17	25	43	18
13	m	74	STN (L)	5	17	18	38	20
14	m	65	STN (R)	4	10	27	42	15
15	m	73	STN (L)	3	18	20	50	30
16	m	69	STN (L)	4	18	20	32	12
17	w	46	STN (L)	5	5	7	27	20

18	m	41	STN (R)	5	4	35	59	24
19	w	71	STN (L/R)	5/5	10	14	40	26

w: weiblich, m: männlich, l: links, r: rechts. n = 86 Trajektorien.

### 6.2.2. Datenaufzeichnung und Vorverarbeitung

Vor Implantation der definitiven Elektroden erfolgte ein elektrophysiologisches Kartieren des subthalamischen Areals mittels bis zu fünf kombinierter Mikro-/Makroelektroden und dem Ableitsystem INOMED ISIS MER (INOMED Corp., Teningen). Für die Studie wurden ausschließlich die Makroelektrodenableitungen bzw. LFP-Signale verwendet. Alle im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen erfolgten 5-6 mm dorsal des Zielpunktes im STN, sowie innerhalb des STN. Im Weiteren wird das Areal 5-6 mm dorsal des STN der Einfachheit halber als ZI bezeichnet, obwohl zu beachten ist, dass auch weitere Faserbahnen diesen Bereich kreuzen, insbesondere die Forel-Felder (Schaltenbrand und Wahren 1977). Die nach Bildgebung geplante Positionierung der Elektroden innerhalb des STN oder der ZI wurde elektrophysiologisch validiert. Nur Datensätze, welche typische STN oder ZI Aktivität aufwiesen wurden in die Studie eingeschlossen. Die bis zu fünf gleichzeitig verwendeten Elektroden waren konzentrisch in einer sog. Ben-Gun angeordnet, wobei der Abstand der zentralen zu jeder äußeren Elektrode zwei mm betrug. Sowohl während der Aufnahme innerhalb der ZI als auch des STN führten die Patienten nacheinander eine 20 s Halte-Aufgabe des kontralateralen Armes und eine 30 s Ruhekondition aus. Bei den Patienten 4, 5 und 12 konnten die Messungen auf beiden Hemisphären durchgeführt werden. Für die statistischen Analysen wurden die separaten Hemisphären wie unterschiedliche Patienten behandelt. Dies wurde damit begründet, dass bei IPS-Patienten i. d. R. eine starke asymmetrische Seitenbetonung vorliegt.

Neben den LFP-Ableitungen wurde zusätzlich simultan ein EMG von drei kontralateralen Unterarmmuskeln gemessen: dem Musculus extensor digitorum communis, Musculus flexor digitorum superficialis und Musculus interosseus dorsalis. EMG und LFP-Ableitungen wurden mit einer Abtastfrequenz von 2456 Hz aufgezeichnet.

Beispielhafte LFP- und EMG Zeitreihen sind in Abbildung 7 dargestellt. Typischerweise weisen LFP innerhalb des STN eine deutlich größere Amplitude als innerhalb der ZI auf. Gleichsam ist die EMG-Aktivität während der Halte-Kondition deutlich stärker ausgeprägt als während Ruhe. Selbst in Ruhe zeigte das EMG teilweise Aktivität, was wahrscheinlich auf den Rigor des Patienten zurückzuführen ist (Cantello et al. 1995). Die

Daten wurden offline mittels eines nicht-phasen-neutralen Butterworth Tiefpass-Filters bei 320 Hz und eines nicht-phasen-neutralen Butterworth Hochpass-Filters bei 2 Hz vorverarbeitet. Wie in Kapitel 5 gezeigt wurde (Weber et al. 2017), kann Vorverarbeitung einen erheblichen Einfluss auf die spätere Analyse haben. Entsprechend wurde auf Heruntertaktung verzichtet und ein Tiefpass-Filter mit sehr hoher Frequenz gewählt. 50 Hz Artefakte im Signal, welche aufgrund des Wechselstromnetzes in Deutschland auftreten, wurden mit Hilfe des Cleanline-Algorithmus der EEGLab Toolbox (Delorme und Makeig 2004) in Matlab entfernt. Gefilterte Daten wurden visuell auf Artefakte untersucht und kontaminierte Abschnitte entfernt.

Für die Analysen a) und b) wurden 8 s ( $\equiv$  19649 Datenpunkte) fortlaufender Daten je Kanal bzw. Elektrode genutzt. Dies entspricht der Länge des kürzesten zur Verfügung stehenden Datensatzes. Bei längeren Datensätzen wurden die 8 s an zufälliger Position aus dem Signal extrahiert. Für die Analyse des Informationstransfers wurden die Daten je Patienten, Kondition und Ableitort in 1,22 s ( $\equiv$  3000 Datenpunkte) Epochen unterteilt. Die Daten wurden epochiert, da dies eine notwendige Voraussetzung der verwendeten TRENTOOL Toolbox (Lindner et al. 2011) ist, welche zur Prüfung signifikanter Verbindungen einen Epochen-basierten Permutations-Test durchführt (siehe Abschnitt 5.2.3.).

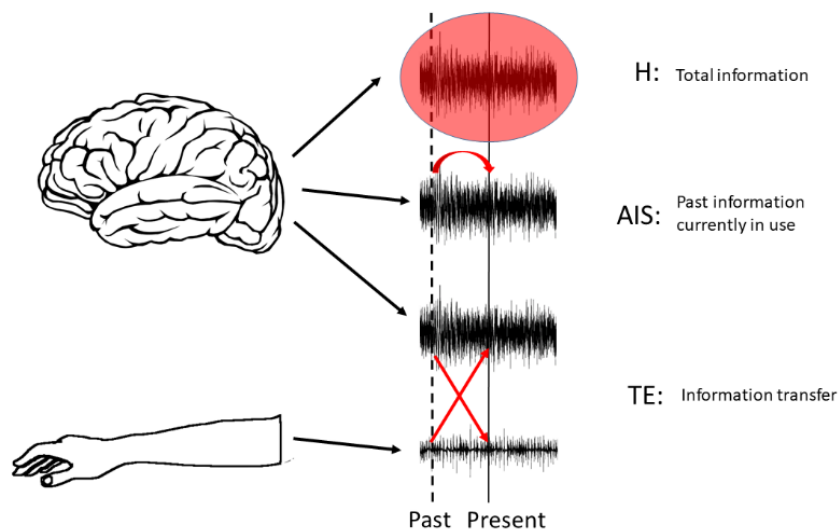
### 6.2.3. Methoden

Für den Studienteil a) wurde die differentielle Entropie als Maß für den Gesamtinformationsgehalt (siehe Abschnitt 2.2.1.) mit dem Schweregrad motorischer Symptome von IPS-Patienten korreliert. Hierfür wurde der in NoLiTiA implementierte Kozachenko-Leonenko verwendet. Der Parameter  $m$  (Gleichung 83) wurde gleich vier nächste Nachbarn gesetzt.

In Studienteil b) sollte der Grad der Informationsspeicherung im subthalamischen Areal charakterisiert und zwischen der Ruhe- und Haltekondition verglichen werden. Hierfür wurde die in NoLiTiA implementierte Methode „aktive Informationsspeicherung“ (engl.: Active Information Storage) verwendet (siehe Abschnitt 2.2.3.). Der Parameter der Einbettungsdimension  $d$  (Gleichung 15) wurde zunächst für alle Datensätze mittels des Ragwitz-Kriteriums (Abschnitt 2.4.3.) über mögliche Dimensionen 2-9 geschätzt und schließlich der über alle Schätzwerte gemittelte Wert  $d = 3$  verwendet.



In Studienteil c) wurde der Informationstransfer zwischen subthalamischen Areal und Unterarmmuskeln während Ruhe- und Haltekondition verglichen. Als Schätzer wurde der, in der TRENTOL Toolbox implementierte, Transfer Entropie Algorithmus verwendet (Lindner et al. 2011). Die Parameter  $d$  und  $\tau$  wurden auch hier mittels Ragwitz-Kriteriums über die Intervalle  $d = 2-9$  und  $\tau_{\max} = 10-100$  % der Autokorrelationszeit geschätzt. 100 % der Autokorrelationszeit sind definiert als das Zeitintervall nach dem die Autokorrelationsfunktion auf  $1/e$  seines ursprünglichen Wertes gefallen ist. Der Parameter  $k_{\max}$  wurde entsprechend der Empfehlung in (Kraskov et al. 2004) gleich vier gesetzt. Da die korrekte ITZ unbekannt war, wurde diese über ein Intervall von  $u_{\max} = 1-400$  ms geschätzt.



**Abbildung 31: Unterschiedliche Informationstheoretische Maße.** H: Mittlere differentielle Entropie, AIS: aktive Informationspeicherung, TE: Transfer Entropie.

#### 6.2.4. Statistik

Für die Analysen a) und c) wurde differentielle Entropie und AIS jeweils für jede Elektrode je Patienten berechnet und anschließend über alle Elektroden je Ableithöhe und Kondition gemittelt. Die Korrelationen in a) erfolgten mittels Spearman-Korrelation ( $\alpha$ -Level = 0,05) zwischen gemittelten Werten differentieller Entropie und jeweils drei summierten Subscores des UPDRS Teil III: 1) Tremor (Fragen 20,21), 2) Rigor (Frage 2) und 3) Hypokinesie (Fragen 23-26, 31). UPDRS-Werte im medikamentösen OFF wurden mindestens 12 Stunden nach Absetzen der dopaminergen Medikation erhoben. Statistische Ausreißer in a) mit einer mittleren absoluten Abweichung größer drei wurden

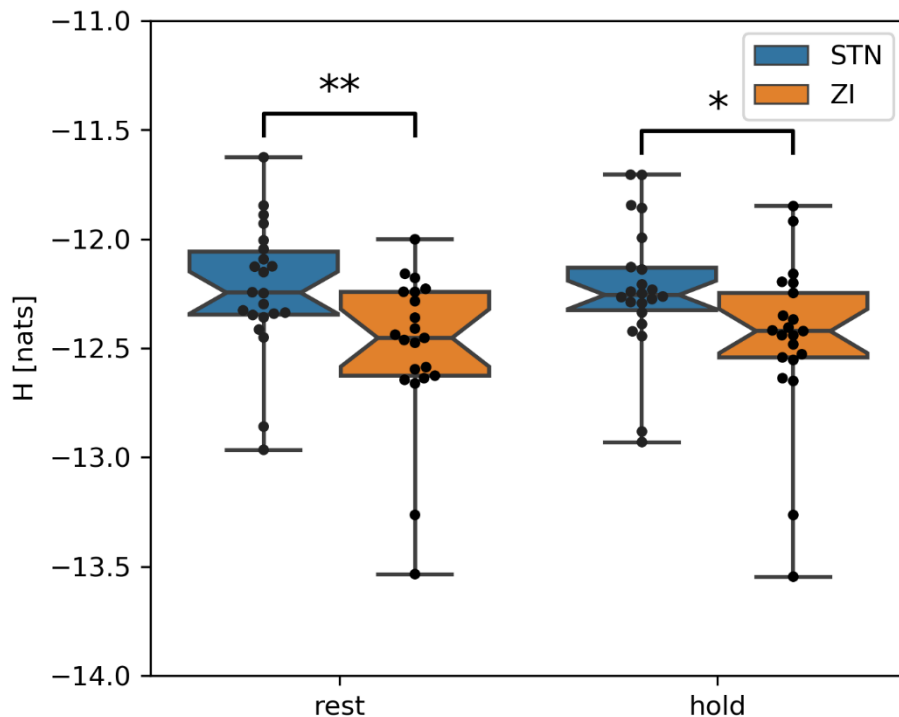
entfernt (Ruhe/STN:  $n = 22$ , Ruhe/ZI:  $n = 21$ , Halten/STN:  $n = 22$ , Halten/ZI:  $n = 21$ ). Statistische Vergleiche in b) wurden mittels zweiseitigem t-Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt (Ruhe/STN:  $n = 23$ , Ruhe/ZI:  $n = 22$ , Halten/STN:  $n = 23$ , Halten/ZI:  $n = 22$ ). Normalität konnte durch Anwendung eines Einstichproben-Kolmogorov-Smirnov-Tests validiert werden. Eine Bonferroni-Korrektur wurde durchgeführt, um für multiple Vergleiche zu korrigieren.

Für die Analysen in c) wurden nur Datensätze mit mindestens sieben Epochen eingeschlossen (Ruhe/STN:  $n = 22$ , Ruhe/ZI:  $n = 21$ , Halten/STN:  $n = 22$ , Halten/ZI:  $n = 21$ ). Zum Test auf signifikante Verbindungen erfolgte mittels der TRENTOL Toolbox ein nichtparametrischer Permutations-Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Es wurden zwei Korrekturen für multiple statistische Vergleiche durchgeführt: 1) Das Signifikanzniveau des Permutationstests wurde für jede Kombination von Kondition und Messort mittels False Discovery Rate korrigiert. 2) Für den statistischen Vergleich der ermittelten Direktionalität zwischen Konditionen und Messorten wurde ein Exakter-Test nach Fisher angewendet ( $\alpha$ -Level = 0,05) und anschließend Bonferroni korrigiert. Für diesen statistischen Vergleich wurden alle Elektroden je Kondition und Messort über alle Patienten zusammengefasst.

### 6.3. *Ergebnisse*

#### 6.3.1. Informationsgehalt elektrophysiologischer Aktivität

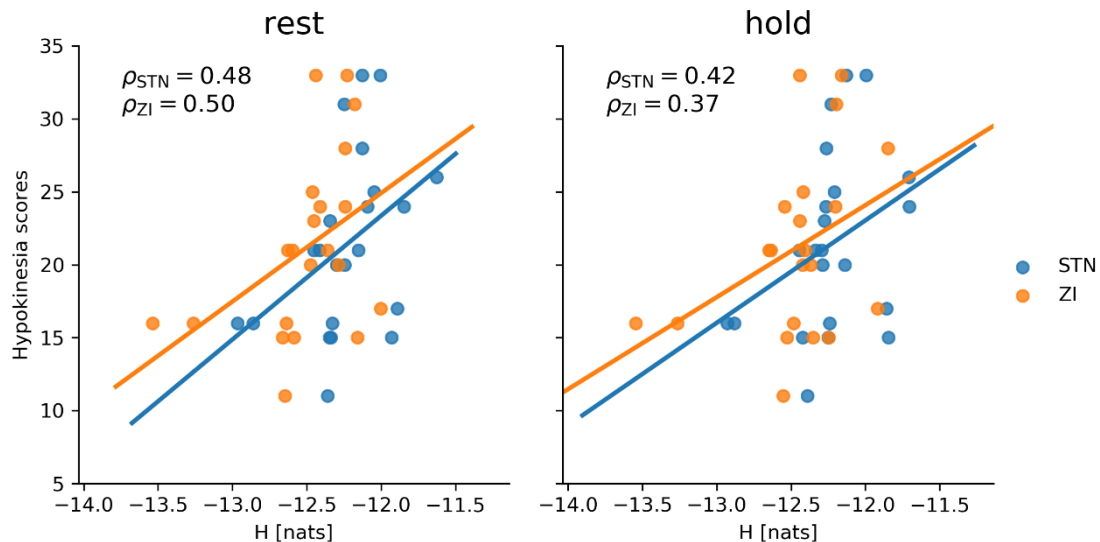
Während der Ruhekondition konnte in der ZI ein signifikant niedrigerer mittlerer Informationsgehalt detektiert werden als im STN (Abb. 34: Ruhe/STN:  $-12,23 \pm 0,06$ ; Ruhe/ZI:  $-12,50 \pm 0,08$  [ $\pm$  Standardfehler (SEM)]; gepaarter zweiseitiger t-test:  $p = 0,03$ ; Bonferroni korrigiert). Ein ähnlicher Trend wurde für die Haltekondition gefunden, wobei hier der Unterschied nur vor Bonferroni-Korrektur signifikant war (Halten/STN:  $-12,23 \pm 0,07$ ; Halten/ZI:  $-12,46 \pm 0,08$  [ $\pm$  SEM]; gepaarter zweiseitiger t-test:  $p = 0,06$ ; Bonferroni korrigiert). Es konnten keine Unterschiede zwischen den Konditionen gefunden werden (gepaarter zweiseitiger t-test:  $p > 0,19$ ).



**Abbildung 32: Vergleich des Informationsgehalts zwischen Konditionen und Messorten.** Sternchen zeigen signifikante Unterschiede: \*\* signifikant nach Bonferroni Korrektur, \* signifikant vor Bonferroni-Korrektur (gepaarter zweiseitiger t-Test,  $p < 0,05$ ). rest: Ruhe, hold: Halten, nats: natürliche Einheit.

### 6.3.2. Korrelation des Informationsgehalts mit klinischer Symptomatik

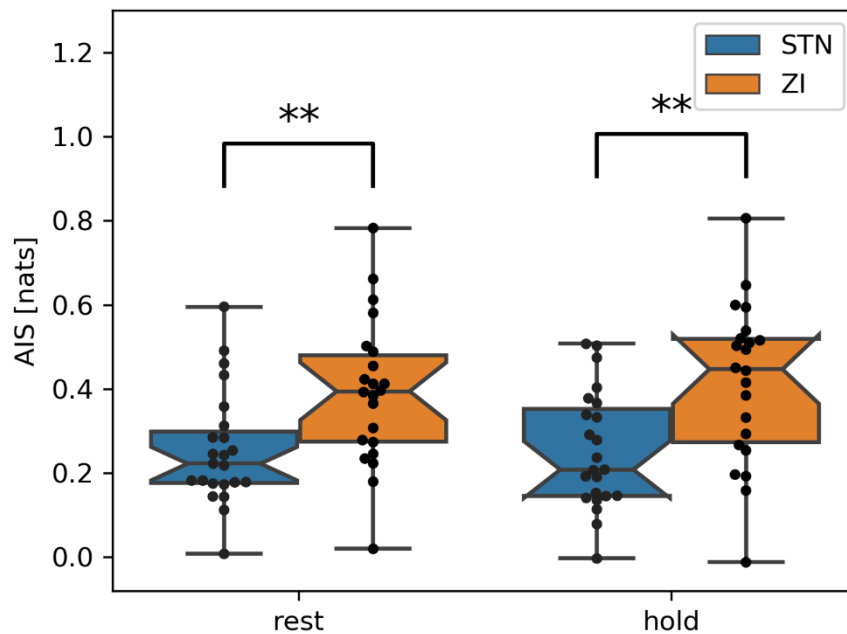
Die gemittelte differentielle Entropie von LFP-Signalen wurde jeweils für beide Konditionen (Ruhe und Halten) und Messorte (STN und ZI) mit drei summierten Subscores des UPDRS Teil III korreliert (Tremor, Rigor, Hypokinese). Die Analyse ergab eine signifikante positive Korrelation der summierten Hypokinesie-Subscores mit der differentiellen Entropie während Ruhe sowohl innerhalb der ZI als auch des STN (Abb. 35a: Ruhe/STN:  $\rho = 0,48$ ;  $p = 0,046$ ; Ruhe/ZI:  $\rho = 0,50$ ;  $p = 0,045$ ; Abb. 35b: Halten/STN:  $\rho = 0,42$ ;  $p = 0,107$ ; Halten/ZI:  $\rho = 0,37$ ;  $p = 0,200$ ; Bonferroni korrigiert). Dies zeigt, dass Patienten mit einem höheren Informationsgehalt der LFP-Aktivität im subthalamischen Areal schwerer von Hypokinese betroffen sind. Korrelationen von differentieller Entropie mit summierten Tremor- und Rigor-Subscores ergaben keine signifikanten Zusammenhänge ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 33: Korrelation der differentiellen Entropie mit den summierten Subscores der Hypokinesie im UPDRS Teil III.** Farbige Linien zeigen einen Least Square-Fit zur Veranschaulichung. Korrelationen in a) waren significant bei einem  $\alpha$ -Level von 0,05 ( $p < 0,05$ ; Bonferroni korrigiert). hold: Halten, Hypokinesia scores: summierte Hypokinesie scores des UPDRS, nats: natürliche Einheit, rest: Ruhe.

### 6.3.3. Vergleich der Informationsspeicherung zwischen Konditionen und Messorten

Sowohl für die Ruhe- als auch die Haltebedingung konnte eine signifikant größere Informationsspeicherung in der ZI als im STN gefunden werden (Abb. 36, Ruhe/STN:  $0,26 \pm 0,03$ ; Ruhe/ZI:  $0,39 \pm 0,04$  [ $\pm$  SEM]; gepaarter zweiseitiger t-test:  $p = 0,02$ ; Halten/STN:  $0,25 \pm 0,03$ ; Halten/ZI:  $0,41 \pm 0,04$ ; gepaarter zweiseitiger t-test:  $p = 0,03$ ; Bonferroni korrigiert). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Konditionen festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).



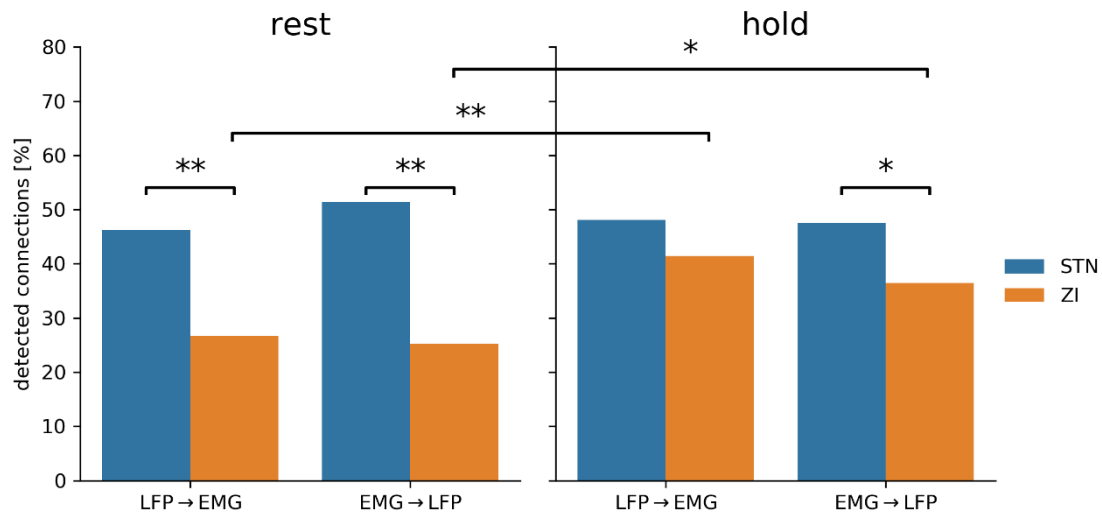
**Abbildung 34: Vergleich der AIS zwischen Konditionen und Messorten.** Sternchen zeigen signifikante Unterschiede (gepaarter zweiseitiger t-Test,  $p < 0,05$ ; Bonferroni korrigiert). rest: Ruhe, hold: Halten, nats: natürliche Einheit.

#### 6.3.4. Direktionalität des Informationstransfers zwischen EMG und LFP

Mittels TE sollte der Informationstransfer zwischen LFP-Aktivität im STN und ZI und drei Unterarmmuskeln, während einer Halte- und Ruhekondition untersucht werden. Es sollten hierbei hauptsächlich zwei Fragen untersucht werden: 1) welche ist die dominante Richtung des Informationstransfers in Abhängigkeit des Messortes und 2) wird der Informationstransfer durch motorische Aktivität bzw. durch die getesteten Konditionen differenziell moduliert.

Für die Ruhekondition und beide Transferrichtungen (LFP zu EMG, EMG zu LFP) fanden sich signifikant mehr Verbindungen zwischen STN und Muskeln als zwischen ZI und Muskeln, wobei der größte Unterschied für Verbindungen vom Muskel zum LFP detektiert wurden (Abb. 37, STN: 51,4 % vs. ZI: 25,2 %; exakter Test nach Fisher:  $p < 0,0001$ ; Bonferroni korrigiert). Dieser Unterschied wurde vor Bonferroni-Korrektur auch für die Haltekondition gefunden. Für die Verbindung von der ZI zum Muskel konnte eine differenzielle Informationsübertragung in Abhängigkeit zur Kondition gefunden werden. Hier fanden sich während der Haltekondition mehr Kopplungen als während der

Ruhekondition (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,0096$ ; Bonferroni korrigiert). Eine entsprechende Modulation konnte für die ZI auch für die Gegenrichtung gefunden werden, wobei hier der Unterschied nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant blieb. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Kopplungsrichtungen gefunden werden.



**Abbildung 35: Anteil Kanäle mit signifikantem directionalem Informationstransfer zwischen LFP und EMG während Ruhe- und Haltekondition.** Sternchen zeigen signifikante Unterschiede: \*\* signifikant nach Bonferroni Korrektur (Exakter Test nach Fisher,  $p < 0,05$ ), \* signifikant vor Bonferroni Korrektur ( $p < 0,05$ ). detected connections: detektierte Verbindungen, rest: Ruhe, hold: Halten.

## Kapitel 7

### Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, klassische, sowie neueste nichtlineare Methoden im Bereich der neurobiologischen Forschung zu etablieren. Die Ergebnisse der Arbeit werden im Folgenden diskutiert. Anschließend werde ich auf die Limitationen eingehen und einen Ausblick auf zukünftige Forschungsziele geben.

#### *7.1. Implementierung und Weiterentwicklung von Methoden*

Trotz ihres großen Potentials werden nichtlineare Methoden nur langsam in der neurobiologischen Forschung adaptiert. Ein möglicher Grund hierfür ist neben einer hohen benötigten Rechenleistung, unter anderem die geringe Verfügbarkeit intuitiver Analyseprogramme. Ein Ziel der Arbeit war es deshalb, eine nutzerfreundliche, kostenlose Softwaresammlung zu entwickeln, welche gleichsam flexibel für programmiererfahrene und intuitiv in der Anwendung für unerfahrene Neurowissenschaftler ist. Die große Bandbreite an Methoden wurde drei thematischen Schwerpunkten entlehnt: der nichtlinearen Dynamik, der Informationstheorie und der Rekurrenzanalyse. Diese drei Schwerpunkte wurden gewählt, um, unter Berücksichtigung neurobiologischer Fragestellungen, eine möglichst große Abdeckung nichtlinearer Methoden zu gewährleisten. Die Implementierung der Kernmethoden dieser drei Schwerpunkte konnte anhand von Modellsystemen mit bekannten Eigenschaften validiert werden.

Von diesen drei Schwerpunkten ist die nichtlineare Dynamik die älteste und lässt sich auf die Arbeiten von Henri Poincare zur Astrodynamik bzw. Stabilität dreier planetarer Körper zurückführen (Barrow-Green 1996). Mit der Entdeckung sensitiver Abhängigkeit

nichtlinearer Systeme von ihren Anfangsbedingungen, durch Edward Lorenz, wurde die Chaostheorie begründet (Lorenz 1963). Nach der Chaostheorie können verhältnismäßig einfache nichtlineare Systeme äußerst komplexes, scheinbar zufällig wirkendes Verhalten erzeugen. Ein einfaches Beispiel ist die quadratische Verhulst-Gleichung, die bei Justierung ihres einzigen Parameters, nach wenigen Iterationen, höchst komplexes Verhalten erzeugt, welches von zufälligen Zahlenfolgen nicht mehr unterscheidbar ist (May 2012). Die Implikationen der nichtlinearen Dynamik für die Neurowissenschaften sind enorm. In linearen Modellen wird Komplexität, z. B. von elektrophysiologischen Spannungsänderungen, in der Regel über stochastische Terme, d. h. Rauschen, realisiert (Tuckwell 1994). Gleichwohl besteht die Möglichkeit, dass diese Komplexität durch einfachere, deterministische, nichtlineare Systeme beschrieben und untersucht werden kann. Eine vollständige Modellierung komplexer neurobiologischer Daten mittels einfacher, deterministischer Gleichungen eröffnet theoretisch die Möglichkeit, nicht nur physiologische Prozesse besser zu verstehen, sondern bei pathologischen Veränderungen gezielter eingreifen zu können. Ein Ansatz wäre hier, durch Simulationen zu ermitteln, inwieweit das qualitative Systemverhalten, z. B. pathologische Oszillationen (Oswal et al. 2013), durch Modulation des Kontrollparameters signifikant verändert werden kann. Ein anderer Ansatz wäre die Detektion sog. „instabiler periodischer Orbits“ bzw. Sattelpunkte im Zustandsraum, in deren Nähe benachbarte Trajektorien bei minimalen Unterschieden exponentiell divergieren (So et al. 1996). Durch Kenntnis dieser besonderen Punkte bzw. Intervention in der Nähe derselbigen kann das Systemverhalten langfristig beeinflusst werden. Eine mögliche Anwendung wäre z. B. eine sog. „adaptive tiefe Hirnstimulation“ beim IPS, bei welcher nur dann Strom über die implantierten Elektroden appliziert wird, wenn ein spezifischer Biomarker detektiert wird (Priori et al. 2013). Eine Möglichkeit, instabile periodische Orbits zu detektieren ist in der NoLiTiA-Toolbox implementiert und basiert auf den Arbeiten von So et al. (So et al. 1996). Ob und inwieweit sich pathologische, elektrophysiologische Aktivität als Resultat einfacher, d. h. niedrigdimensionaler, nichtlinearer, deterministischer Prozesse beschreiben lässt, war Gegenstand einiger weniger Studien. So konnten Stam et al. (Stam et al. 1994) eine positive Korrelation der Beta-Power (13-30 Hz) im EEG von IPS-Patienten und der sog. Korrelationsdimension, einem Komplexitätsmaß, nachweisen. Müller et al. (2001) demonstrierten bei IPS-Patienten während der Durchführung, sowie Vorstellung einer komplexen Aufgabe, eine signifikant höhere Korrelationsdimension elektrophysiologischer Aktivität im EEG als bei gesunden Kontrollen. Eine jüngere



Studie von Andres et al. (Andres et al. 2011) konnte chaotische, nichtlineare Aktivität sogar auf Einzelzellebene des GPi von IPS-Patienten nachweisen. Hierbei zeigte sich eine negative Korrelation des maximalen Lyapunovexponenten von Interspikeintervallen, mit der klinischen Beeinträchtigung der Patienten. Der Lyapunovexponent ist ein Maß für die Stabilität benachbarter Trajektorien im Zustandsraum und deutet bei positivem Wert auf exponentiell divergierende Dynamik ähnlicher Zustände, also auf chaotisches Systemverhalten hin. Den bisherigen Studien ist jedoch die methodische Schwäche gemein, nicht für falsch positive Resultate der verwendeten Methoden kontrolliert zu haben. Auch lineare Systeme können unter bestimmten Voraussetzungen scheinbar nichtlineare Merkmale zeigen (Osborne und Provenzale 1989). Eine inzwischen gut etablierte Methode stellen Surrogat-Tests dar, bei welchen die Daten dahingehend transformiert werden, dass sämtliche mögliche dynamische Nichtlinearität zerstört und lineare Eigenschaften bewahrt bleiben (Schreiber und Schmitz 1996). Dies wird im einfachsten Fall durch eine Phasenrandomisierung erreicht, bei welcher die zeitliche Dynamik zerstört, das Frequenzspektrum jedoch erhalten bleibt. Über einen Vergleich der geschätzten Größe, etwa der Korrelationsdimension, oder des Lyapunovexponent, mit der Surrogatverteilung (typischerweise  $> 1000$  Surrogate) lässt sich ermitteln, ob tatsächlich auf nichtlineares, deterministisches Systemverhalten geschlossen werden kann. Ein entsprechender Test sollte in zukünftigen Studien durchgeführt werden, um die bisherigen Studienergebnisse in der Literatur zu validieren. Neben der Schätzung der Korrelationsdimension und des Lyapunovexponenten sind mehrere Routinen zur Surrogaterstellung in NoLiTiA implementiert.

Der zweite große Schwerpunkt der Toolbox beinhaltet Methoden aus der Informationstheorie, welche 1949 von Claude Shannon begründet wurde (Shannon und Weaver 1949). Ursprünglich konzipiert, um eine theoretische Grundlage für eine möglichst verlustfreie Datenübertragung zu gewährleisten, beinhaltet sie Methoden zur Quantifizierung von Informationen, wobei hierbei weniger die Bedeutung der Information relevant ist, sondern ihre Komplexität bzw. Kodierbarkeit. Entscheidend hierfür ist die Auftretenswahrscheinlichkeit der Elemente des analysierten Signals. Besitzt ein Element, wie z. B. eine Abfolge neuronaler Spikes, eine hohe Wahrscheinlichkeit aufzutreten, birgt das tatsächliche Messen dieses Elements nur eine geringe Information. Alan Turing erkannte, dass die Gesamtinformation einer Signalquelle umfassend über drei Teilaspekte der Informationsverarbeitung charakterisiert werden kann: der gespeicherten Information, der aus externen Quellen

empfangenen Information, sowie der modifizierten, d. h. verarbeiteten Information (Turing 1937). Entsprechend wurden auf Grundlage der Informationstheorie die Transfer Entropie (Schreiber 2000), sowie die aktive Informationsspeicherung (Lizier et al. 2010) entwickelt, um auch Informationstransfer und Informationsspeicher zu quantifizieren. Die exakte Definition der Informationsmodifikation ist nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung (Lizier et al. 2010).

Da die Informationsverarbeitung eine Hauptaufgabe des Gehirns ist, finden diese Methoden inzwischen zunehmend Anwendung in den Neurowissenschaften (Dimitrov et al. 2011; Timme et al. 2014; Wibral et al. 2015; Quiñero und Panzeri 2009). Ein großer Vorteil dieser Methoden ist, dass sie keine wesentlichen Grundannahmen über die Struktur der Interaktion von beteiligten Variablen benötigen, d. h. sie sind im Wesentlichen modellfrei und können Aussagen gleichermaßen über lineare wie nichtlineare Systeme ermöglichen. In diesem Sinne ist die Transfer Entropie der klassischen, modellbasierten Granger-Kausalität überlegen, obwohl beide unter bestimmten Voraussetzungen äquivalent sind und direktionalen Informationsfluss quantifizieren (Barnett et al. 2009). In NoLiTiA sind u. a. je zwei Schätzfunktionen zur Quantifizierung des Informationsgehalts (Shannon und Weaver 1949), der geteilten Information zweier Variablen (Kraskov et al. 2004) und des Informationsspeichers (Lizier et al. 2010) realisiert. Die beiden Schätzfunktionen unterscheiden sich in der Art und Weise, wie die Wahrscheinlichkeitsverteilungen geschätzt werden. Im ersten Fall erfolgt die Schätzung über einfache Histogramme, wobei dieser Ansatz bei diskreten Verteilungen Anwendung finden sollte. Der zweite Ansatz ist optimiert für kontinuierliche, höherdimensionale Wahrscheinlichkeitsverteilungen und nutzt einen „nächste Nachbarn“-Ansatz (Kraskov et al. 2004). Alle Schätzfunktionen lassen sich darüber hinaus sowohl zeitlich aufgelöst, d. h. lokal, als auch global, im Mittel anwenden. Die Transfer Entropie ist nicht in NoLiTiA implementiert, da hierfür mit TRENTOOL (Lindner et al. 2011) bereits eine umfangreiche, dedizierte Matlab®-Toolbox existiert.

Der dritte Schwerpunkt setzt sich aus Methoden der Rekurrenzanalyse zusammen. Die Rekurrenzanalyse ist ein relativ junges Forschungsgebiet, welches ursprünglich aus der nichtlinearen Dynamik hervorging (Eckmann et al. 1987). Mit ihrer Hilfe lässt sich die Wiederholung ähnlicher Systemzustände analysieren. Einen Spezialfall stellt hierbei periodisches Verhalten dar, bei welchem sich Systemzustände regelmäßig in festen Zeitintervallen unendlich nahekommen. Periodische neuronale Aktivität, sog. neuronale Oszillationen, spielen in den Neurowissenschaften eine zunehmend an Bedeutung

gewinnende Rolle (Buzsáki und Draguhn 2004). So werden bestimmten Frequenzbändern bestimmte physiologische und pathologische Funktionen zugeschrieben. Beim IPS korrelieren die motorischen Kardinalsymptome Rigor und Bradykinesie z. B. mit Beta-Aktivität (13-30 Hz) elektrophysiologischer Signale im STN (Kühn et al. 2009), während das Muskelzittern in Ruhe (Tremor) mit Theta-Aktivität (4-8 Hz) im VIM des Thalamus korreliert (Pedrosa et al. 2012). Klassischerweise werden diese Oszillationen mittels Methoden aus dem Bereich der Fourier-Analyse oder Wavelet-Analyse untersucht (van Vugt et al. 2007). Obwohl diese Methoden gut etabliert sind, ist ihre Interpretierbarkeit nicht immer gegeben. Beide Ansätze folgen dem linearen Superpositionsprinzip, wonach das zu analysierende Signal eine Überlagerung verschieden skalierten, gleichartiger Komponenten entspricht. Im Falle der Fourier-basierten Methoden einer Überlagerung aus Sinus- und Kosinus-Schwingungen und bei Wavelet-basierten Methoden aus Überlagerungen des „Mutter-Wavelet“. Eine eindeutige Interpretierbarkeit ist nur gegeben, wenn das zugrunde liegende Signal periodisch und die Form der Oszillation hinreichend ähnlich einer Sinus-Schwingung oder des Mutter-Wavelet ist. Anderenfalls treten im Frequenzspektrum Phänomene wie Breitbandaktivität oder die Bildung von Harmonischen und Subharmonischen auf. Diese Artefakte sind von tatsächlich auftretenden Oszillationen nicht mehr zu unterscheiden und gestalten eine Interpretation entsprechend schwierig (Gerber et al. 2016). Nicht-sinusoidale Oszillationen sind mit der Entdeckung des Mu-Rhythmus bereits länger bekannt (Chatrian et al. 1959), ihre Bedeutung gerät jedoch erst seit jüngster Zeit in den Fokus der Forschung (Cole und Voytek 2017). So konnten z. B. Cole et al. (2017) nachweisen, dass Beta-Oszillationen im primären motorischen Kortex von Parkinson-Patienten eine stark asymmetrische, sägezahnartige Form besitzen, welche durch die THS im STN signifikant „geglättet“ wird.

Ein großer Vorteil von Methoden aus dem Bereich der Rekurrenzanalyse ist das Fehlen von Grundannahmen hinsichtlich der Form der zugrundeliegenden Schwingungen. Während bei Wavelet- und Fourier-basierten Ansätzen das Signal in Einzelschwingungen gleicher Form getrennt wird, wird bei der Rekurrenzanalyse zunächst lediglich quantifiziert nach welcher Zeit ein Systemzustand wieder hinreichend genau erreicht wird. Dies entspricht bei perfekt periodischen Signalen einer geschlossenen Trajektorie im Zustandsraum (Little et al. 2007). Neben nicht-sinusoidalen Schwingungen liegt ein möglicher Anwendungsbereich in der Detektion von Oszillationen höherer Ordnung wie sie z. B. in den gruppierten Entladungsmustern von Muskelzellen während Tremor zu

beobachten sind (Meigal et al. 2013). Indem die relative Häufigkeit des Auftretens als Funktion des reziproken Zeitintervalls der Rekurrenz aufgetragen wird, kann ein Rekurrenz-Frequenz-Spektrum erstellt werden, welches die Wahrscheinlichkeit des Auftretens spezifischer Frequenzen darstellt (Little et al. 2007). Diese Methodik habe ich im Rahmen der Dissertation mit Einführung des TREPS und SREPS konsequent weiterentwickelt. Während das SREPS eine räumlich aufgelöste Rekurrenz-Perioden Analyse ermöglicht, ist mit dem TREPS eine zeitlich aufgelöste Untersuchung möglich. Das SREPS kann z. B. verwendet werden, um das Rausch-Niveau der zu untersuchenden Daten zu schätzen oder um eine optimalen Parameterwahl für das TREPS zu ermöglichen. Ähnlich der STFT ist mit dem TREPS eine zeitlich aufgelöste Analyse oszillatorischer Aktivität möglich. Ein Vorteil des TREPS gegenüber vergleichbaren Methoden ist seine Anwendbarkeit auf nichtlineare, insbesondere nicht-sinusoidale Signale. Wie ich demonstrieren konnte, führt die Anwendung einer STFT auf solche Signale zum Auftreten harmonischer und subharmonischer Oszillationen, welche die eigentlich zugrunde liegende Frequenzen maskieren können. Die physiologische Rolle von nicht-sinusoidalen Oszillationen, wie etwa dem sog. Mu-Rhythmus ( $\approx 10$  Hz), wird in den Neurowissenschaften aktuell zunehmend untersucht (Cole und Voytek 2017). Entsprechend wichtig ist es diese möglichst wenig redundant zu repräsentieren. Eine alternative Methode zum TREPS ist der sog. „Matching Pursuit“-Algorithmus (Chandran et al. 2016). Hierbei wird das Signal mittels einer Bibliothek aus unterschiedlichen Schwingungsformen zeitaufgelöst zerlegt. Es wird dabei adaptiv die Form gewählt, die das Signal zu einer bestimmten Zeit am besten charakterisiert. Auf diese Weise können z. B. singuläre bzw. transiente Ereignisse, wie einzelne Spitzen im Signal, wenig redundant repräsentiert werden. Allerdings ist auch diese Methode von den Schwingungsformen abhängig, aus denen sich die Bibliothek des Algorithmus zusammensetzt. Entsprechend können Schwingungsformen im Signal, die nicht in der Bibliothek repräsentiert sind, wiederum schlecht abgebildet werden, was z. B. das Auftreten von Harmonischen zur Folge hätte. Ein wichtiger Unterschied von SREPS bzw. TREPS und klassischen Methoden wie STFT ist, dass Letztere die Amplituden von Oszillationen berücksichtigen, während Erstere die Auftretenswahrscheinlichkeit quantifizieren. Um ebenfalls die Amplitude bei SREPS und TREPS mit zu berücksichtigen, könnte z. B. die maximale räumliche Ausdehnung jeder Rekurrenz im Phasenraum berechnet werden und die Rekurrenzwahrscheinlichkeiten jeder Periode mit diesen gewichtet werden.

In einer beispielhaften Anwendung der Toolbox sollte der Ruhetremor eines IPS-Patienten charakterisiert werden. Es sollte konkret analysiert werden, ob es sich hierbei um einen linear stochastischen, einen nichtlinearen stochastischen oder einen nichtlinearen deterministischen Prozess handelt. Die Analyse ergab, dass es sich vermutlich um einen nichtlinearen stochastischen Prozess handelt. Dies deckt sich mit einer Studie von (Timmer et al. 2000) in welcher die Autoren zur gleichen Schlussfolgerung kommen. Zwar wurde in einer weiteren Studie beim Tremor von IPS-Patienten auf einen nichtlinearen deterministischen Prozess geschlossen. Jedoch wies die Studie einige methodische Mängel auf, wie etwa eine unzureichende Einbettung im Phasenraum oder die Nichtbeachtung zeitlicher Korrelationen bei der Schätzung der Korrelationsdimension (siehe Abschnitt 2.4.4.).

Insgesamt bietet die NoLiTiA-Toolbox mit neuesten Methoden aus der nichtlinearen Dynamik, der Informationstheorie und der Rekurrenzanalyse, vielfältige Ansätze, um aktuelle neurobiologische Forschungsfragen zu beantworten. Unter Anwendung verschiedener mathematischer Modelle mit bekannten Eigenschaften, konnten die Methoden der Toolbox validiert werden.

## *7.2. Der Einfluss von Vorverarbeitung auf TE*

Das Ziel der zweiten Studie war es, zu überprüfen, inwieweit typische elektrophysiologische Vorverarbeitungsprozeduren Einfluss auf die Schätzung einer spezifischen Methode aus dem Bereich der Informationstheorie, der Transfer Entropie, hat. Hierbei testete ich unterschiedliche Filteroperationen, wie Hoch- und Tiefpass-Filter, sowie den Einfluss des Heruntertaktens („Downsampling“), mittels eines etablierten linearen und zweier nichtlinearer Kopplungs-Modelle. Die folgende Diskussion entstammt in Teilen aus Weber et al. (2017).

Insgesamt scheint der Einfluss elektrophysiologischer Vorverarbeitung auf die Schätzung der TE erheblich von der zugrundeliegenden Dynamik der gekoppelten Zeitreihen abzuhängen.

Beim linearen Modell konnten wir lediglich einen Einfluss des Tiefpass-Filters auf falsch negative indirekte Verbindungen nachweisen, während der Hochpass-Filter weder die Detektion indirekter noch direkter Verbindungen beeinflusste. Unter Verwendung des gleichen Modells konnten Florin et al. (2010a) nach Anwendung sukzessiv niedriger

Tiefpass-Filter-Frequenzen einen deutlich stärkeren Effekt auf die Detektion falsch negativer, sowie falsch positiver direkter Verbindungen mittels abgeleiteter Methoden der Granger-Kausalität finden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei Florin et al. (2010a) die FNIC Teil der FP waren. Im Vergleich zur „Squared Partial Directed Coherence“, der nach Florin et al. (2010a) robustesten Granger-basierten Methode, wurden im Rahmen der Dissertation, mittels TE und bei Anwendung eines 80 Hz Tiefpass-Filters deutlich weniger ( $< 3\%$ ) FNDC für Filterordnungen von eins bis neun gefunden (siehe Anhang Abb. A 3). Hingegen fanden Florin et al. (2010a) bei Anwendung des gleichen Filters einen monotonen Anstieg von  $2\%$  auf  $28\%$  für die Ordnungen zwei bis acht. Zudem wurde dort sogar ein Anstieg der FP von  $1\%$  auf  $12\%$  festgestellt. Für TE blieben die FP jedoch für alle Filterordnungen unter  $3,5\%$  (siehe Anhang, Abb. A 5). Nach Zusammenlegung der FP mit FNIC wurde zunächst eine Abnahme der FP für eine Filterordnung von zwei gefunden. Die FP blieben jedoch für höherer Ordnungen konstant bei etwa  $3,8\%$  (siehe Anhang, Abb. A 8). Wie zuvor beschrieben, sind TE und Granger-Kausalität unter linearen Bedingungen theoretisch äquivalent (Barnett et al. 2009). Dennoch scheint Transfer Entropie bei linearen Systemen weniger anfällig für Filteroperationen zu sein.

Unsere Analyse des ersten nichtlinearen Modells (CLMM) ergab jedoch eine filterfrequenzabhängige deutliche Zunahme der falsch negativen direkten Verbindungen. Dies ist höchstwahrscheinlich auf eine Fehlschätzung der multivariaten Wahrscheinlichkeitsverteilungen von Sender und Empfänger zurückzuführen. Als Kopplungsfunktion wurde die logistische Funktion verwendet (May 2012), deren Kontrollparameter so justiert wurde, dass er chaotisches Verhalten generiert. Entsprechend können ähnliche Systemzustände des Senders zu massiv unterschiedlichen Systemzuständen des Empfängers führen, was die Vergangenheit des Senders insgesamt weniger prädiktiv für die Gegenwart des Empfängers macht. Eine Schätzung des Informationsflusses wäre nur durch präzise Kenntnis der momentanen Vergangenheit des Senders möglich, was jedoch durch die temporale Aggregation der Filterfunktion erschwert wird (Hoffmann und Quint 2012). Mittels des CLMM sollte getestet werden, ob die Fehlschätzung durch Filtern für sukzessiv stärker nichtlineare Kopplungen zunimmt. Entgegen der Hypothese wurde hier kein monotoner Zusammenhang gefunden. Möglicherweise ist dieser jedoch einfach durch die gewählten Kopplungsfunktionen entweder schlecht auflösbar oder es wurde ein Sättigungseffekt erreicht.

Beim zweiten nichtlinearen Modell (CSEM) wurde überdies ebenfalls eine filterabhängige Zunahme der falsch positiven Verbindungen detektiert. Dies ist höchstwahrscheinlich zum einen auf die verwendete sigmoide Kopplungsfunktion (Kriegeskorte 2015) und zum anderen auf ein spezifisches implementiertes Kopplungsmotiv zurückzuführen. Die Sigmoidfunktion wirkt hier wie ein zusätzlicher Filter, der sämtliche prädiktive Information der Quelle für Werte kleiner als -1 oder größer als 1 eliminiert. Daneben kann auch das Kopplungsmuster des Modells ursächlich für falsch detektierte Verbindungen sein. Das Kopplungsmotiv der Kanäle zwei, drei und vier generiert eine Feedback-Schleife (siehe Abb. 23). Ein Teil der Informationen welche Kanal vier von Kanal zwei erhält, wird sechs Datenpunkte später über Kanal drei übertragen. Nach Hahs und Pethel (2011) führen solche antizipatorischen Elemente ebenfalls zu falsch positiven Verbindungen. Eine Möglichkeit solche Fehlschätzungen zu vermeiden liegt darin, die TE zwischen dem Signal und seiner eigenen Vergangenheit zu berechnen (Wibral et al. 2013). Alternativ kann ein multivariater Schätzer verwendet werden, welcher den Einfluss aller Kanäle auf eine spezifische Informationsübertragung berücksichtigt (Montalto et al. 2014).

Neben dem Auftreten falsch detektierter Verbindungen konnte auch ein Einfluss von Filteroperationen auf die Schätzung der ITZ festgestellt werden. Eine Unterschätzung der ITZ ist theoretisch durch zwei Möglichkeiten erklärbar. Entweder wird die Quelle der Informationsübertragung vorwärts oder die Zielzeitreihe rückwärts in der Zeit verschoben. Eine Möglichkeit wie die Quelle vorwärts verschoben werden könnte, liegt in der sog. Gruppenlaufzeit eines Filters (Hoffmann und Quint 2012). Diese gibt an, wie stark ein Filter die Phase des gefilterten Signals frequenzabhängig verschiebt (siehe Anhang, Abb. A 1). Natürlich würde ein Versatz der Quellen- und Zielzeitreihe um den gleichen Faktor zu keiner Fehlschätzung der ITZ führen. Das der Versatz unterschiedlich ist, liegt möglicherweise in den Unterschieden der Frequenzspektren von Quelle und Ziel begründet (siehe Anhang, Abb. A 2 für ein Beispiel beim Kus-Modell).

Normalerweise wird diese Verschiebung durch doppelte Anwendung des Filters in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung kompensiert. Da hierbei jedoch Vergangenheit und Zukunft des Signals korreliert werden, sollte ein solch phasen-neutraler Filter bei directionalen Maßen nicht angewendet werden (Florin et al. 2010a). Im Rahmen der Dissertation wurden phasenneutrale und nicht-phasenneutrale Filter verglichen. Entsprechend der Theorie und Ergebnissen früherer Studien (Florin et al. 2010a) konnte

hier zumindest eine starke Zunahme der FNIC beobachtet werden. Interessanterweise blieb eine Zunahme der FNDC und FP jedoch aus.

Ein großer Vorteil der Anwendung eines Tiefpass-Filters ist die beschleunigte Rechenzeit bei der Schätzung der TE. Beim Kus-Modell konnte nach Anwendung eines 80 Hz Tiefpass-Filters eine Beschleunigung um den Faktor sechs festgestellt werden (siehe Anhang, Abb. A 9). Die Beschleunigung ist möglicherweise auf eine Reduktion der Dimensionalität des Phasenraums zurückzuführen. Trotzdem sollte die Verwendung von Filtern in Hinsicht auf möglicherweise nicht detektierte Verbindungen abgewogen werden.

Den insgesamt größten Einfluss auf die Schätzung der Transfer Entropie hatte das Heruntertakten der diskreten Zeitpunkte der simulierten Zeitreihen, wobei bis zu 100 % falsch negative Verbindungen beobachtet werden konnten. Insgesamt sind drei Gründe hierfür denkbar: Beim Heruntertakten werden Zeitintervalle der Zeitreihe entsprechend des Vielfachen eines zuvor gewählten Faktors gelöscht. Decken diese Zeitintervalle die Transmissionszeit der Informationsübertragung vollständig ab, kann kein prädiktiver Informationstransfer mehr detektiert werden (Smirnov 2013). Zweitens werden auch beim Heruntertakten zur Einhaltung des Nyquist-Kriteriums (Shannon und Weaver 1949) und Vermeidung von Artefakten Tiefpass-Filter verwendet, deren Einfluss ich bereits nachweisen konnte. Schließlich reduziert sich theoretisch die Anzahl Datenpunkte, wobei Abdul Razak und Jensen (2014) und Marschinski und Kantz (2002) eine Zunahme von falsch positiven Verbindungen bei limitierten Daten nachweisen konnten. Im Rahmen unserer Studie wurde die Länge der Zeitreihen jedoch vor Heruntertaktung angepasst, um diesen Störfaktor auszuschließen.

Insgesamt ist der Einfluss von typischen elektrophysiologischen Vorverarbeitungsprozeduren auf die Schätzung der Transfer Entropie vor allem bei Vorhandensein von nichtlinearer Dynamik äußerst stark und ihr Einsatz deshalb nur in begrenztem Maße zu empfehlen.

### 7.3. *Subthalamische Informationsverarbeitung beim IPS*

Im Rahmen der dritten Studie sollte die Informationsverarbeitung im subthalamischen Areal von intraoperativ abgeleiteten Parkinson-Patienten, während einer Ruhe- und einer Halte-Kondition, untersucht werden. Die Studie wurde auf Grundlage der „Informational



Lesion“-Hypothese (Grill et al. 2004) durchgeführt, wonach die THS pathologische Informationen im Basal-Ganglien System von IPS-Patienten mit physiologischer Information überschreibt. Eine mögliche Implikation dieser Hypothese ist, dass der Informationsgehalt neuronaler Aktivität im Basal-Ganglien-System mit der klinischen Symptomatik korreliert. Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine positive Korrelation des Informationsgehalts von lokalen Feldpotentialen des subthalamischen Areals während der Ruhe-Kondition und der Ausprägung des klinischen Symptoms Bradykinesie (Bewegungsverlangsamung) gefunden werden. Dies deckt sich mit Tierversuchsstudien, in welchen, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, im Parkinson-Modell von Ratten (Dorval und Grill 2014) und Primaten (Dorval et al. 2008) ein erhöhter Informationsgehalt im GPi festgestellt werden konnte. In der Studie von Dorval et al. (Dorval et al. 2008) konnte darüber hinaus eine positive Korrelation des Informationsgehalts neuronaler Aktivität des GPi und der klinischen Symptomatik beobachtet werden. Die bisherigen Studien, sowie die Ergebnisse unserer Studie unterstützen demnach die Hypothese, dass die Ausprägung der motorischen Symptomatik von IPS-Patienten in der Komplexität der neuronalen Aktivität des Basal-Ganglien-Systems repräsentiert ist.

In zwei ergänzenden Analysen untersuchten wir zusätzlich die Informationsspeicherkapazität des STNs und der Zona incerta (ZI) mittels der aktiven Informationsspeicherung, sowie den Informationstransfer zwischen STN/ZI und drei Oberarmmuskeln mittels Transfer Entropie. Da der STN von IPS-Patienten in vielen Studien durch eine hohe Beta-Aktivität charakterisiert ist (Oswal et al. 2013), vermutete ich eine entsprechend hohe Speicherkapazität. Entgegen dieser Annahme besitzt der STN jedoch eine deutlich geringere Speicherkapazität als die ZI. Eine geringe Speicherkapazität bedeutet, dass neue Informationen keinen langanhaltenden Einfluss auf die Netzwerkaktivität nehmen. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, weshalb Tiefe Hirnstimulation erst bei einer vergleichsweise hohen Stimulationsfrequenz von 130 Hz klinisch wirksam ist (Velarde et al. 2017). Das überschreibende Signal der THS muss entsprechend in sehr kurzen Zeitabständen appliziert werden, um dauerhaft Einfluss auf die Netzwerkaktivität zu nehmen.

Bei der Analyse des Informationsflusses zwischen subthalamischem Areal und kontralateralen Unterarmmuskeln konnten wir, unabhängig von Ruhe- und Halte-Kondition, insgesamt mehr Kopplungen zwischen STN und Muskeln als zwischen ZI und Muskeln detektieren. Hierbei zeigte sich kein Unterschied in der Richtung der Kopplung.

Demgegenüber berichteten Florin et al. (Florin et al. 2010b), unter Verwendung der linearen Granger-Kausalität, über mehr afferente, zum Gehirn führende Verbindungen, als efferente Kopplungen. Möglicherweise handelt es sich bei den efferenten Verbindungen um nichtlineare Kopplungen, welche nur mit Verfahren wie der Transfer Entropie detektiert werden können. Eine ähnliche Beobachtung machten Tass et al. (Tass et al. 2010) bei der Kopplungsanalyse von peripher aufgezeichneten Tremor-Signalen und LFP-Signalen aus VIM und STN von Parkinson-Patienten, bei welcher die efferenten Verbindungen ebenfalls nur mittels nichtlinearer Verfahren detektiert werden konnten.

Interessanterweise konnten wir, im Gegensatz zum STN, bei der ZI eine Zunahme der Verbindungen während der Halte-Kondition beobachten. Obwohl die Funktion der ZI nach wie vor nicht vollständig geklärt ist, gibt es Hinweise auf eine relevante Beteiligung an motorischer Kontrolle. In einer Tierversuchsstudie mit Ratten konnte nach Applikation eines GABA-Rezeptor-Antagonisten in die ZI eine Zunahme der motorischen Aktivität beobachtet werden (Périer et al. 2002). Neuere Studien deuten darauf hin, dass die ZI zur Behandlung von Rigor (Akram et al. 2017), Tremor (Blomstedt et al. 2018; Kitagawa et al. 2005) und Bradykinesie (Plaha et al. 2006) möglicherweise ein effektiveres therapeutisches Ziel für die Tiefe Hirnstimulation darstellt als der STN.

#### 7.4. *Limitationen und Ausblick*

Die meisten der implementierten Methoden in NoLiTiA sind äußerst rechenintensiv und bedürfen eines gut ausgerüsteten Computers. Bei vielen Methoden gibt es Möglichkeiten der Optimierung, insbesondere was die Parallelisierung von Rechenoperationen betrifft. Auch ist mit der Möglichkeit, Surrogate zu erstellen, zwar die Voraussetzung für die statistische Überprüfung falsch positiver Nichtlinearität gegeben, die Tests selbst sind jedoch noch nicht vollständig bzw. umfassend implementiert. Die Methoden SREPA und TREPA bedürfen weiterer Untersuchungen, um z. B. die Amplitude von Rekurrenzen mit zu berücksichtigen.

Eine wesentliche Limitation der Studie zum Einfluss der Vorverarbeitung auf TE ist die Tatsache, dass nur ein bivariater Schätzer für die TE verwendet wurde. Neuere Schätzfunktionen wie sie z. B. in der JIDT-Toolbox (Lizier 2014) implementiert sind, sind in der Lage, auch indirekte Einflüsse von externen Quellen zu berücksichtigen. Auf diese Weise können bestimmte Kopplungsmotive, wie indirekte Verbindungen und

Feedback-Verbindungen, als solche erkannt und eliminiert werden. Nachdem sich ein signifikanter Einfluss elektrophysiologischer Vorverarbeitung auf die Schätzung der Transfer Entropie zeigen konnte, sollten entsprechende Untersuchungen umfassend auf weitere nichtlineare Methoden ausgeweitet werden.

Ähnlich wie oben wurde auch in Kapitel 6 ein bivariater Schätzer für die Transfer Entropie verwendet. In zukünftigen Studien wäre eine Einbeziehung kortikaler Netzwerke, z. B. mittels intra- oder perioperativem EEG von Interesse, um die Interaktion von primären und sekundären motorischen Arealen, STN, ZI und Muskeln zu ergründen. Auch wäre eine Analyse der Informationsverarbeitung der genannten Areale unter Tiefer Hirnstimulation wünschenswert, um einige der diskutierten Hypothesen, wie etwa die „Informational Lesion“-Hypothese, explizit zu überprüfen. Ziel weiterer Studien sollte sein, zu untersuchen, ob die mit der Symptomatik korrelierende pathologische Information im subthalamischen Areal generiert, oder lediglich aus externen Quellen empfangen wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Informationsgehalt, Speicher und Transfer unabhängig voneinander geschätzt. Neueste Ansätze erlauben jedoch eine Dekomposition des Informationsgehalts in empfangene, gespeicherte und modifizierte Information (Wibral et al. 2017).

### 7.5. *Fazit*

Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein umfassender Beitrag zur Etablierung von nichtlinearen Methoden in der neurobiologischen Forschung geleistet werden. Mit Kapitel 4 habe ich eine umfangreiche Softwaresammlung von Methoden aus drei Kerngebieten nichtlinearer Forschung entwickelt. Mit Kapitel 5 konnte ich auf Probleme in der Anwendung von typischen elektrophysiologischen Vorverarbeitungsprozeduren im Zusammenhang mit einer repräsentativen Methode aus dem Bereich der Informationstheorie aufmerksam machen. Schließlich nutzte ich im Rahmen von Kapitel 6 neueste nichtlineare Methoden, um die Informationsverarbeitung im motorischen System von Parkinson-Patienten zu charakterisieren.

---

## Zusammenfassung

Mit etwa 100 Milliarden Neuronen und bis zu  $10^{14}$  Verbindungen gehört das menschliche Gehirn zu den komplexesten bekannten Strukturen. Komplexe Systeme weisen häufig eine intrinsische Nichtlinearität in ihrem Verhalten auf. Das bedeutet, dass der Input in das System in keinem einfachen (linearen) Verhältnis zum Output steht. Diese Nichtlinearität ist auf allen Betrachtungsebenen des Gehirns zu finden, beginnend mit der Aktivierung einzelner Nervenzellen nach dem „Alles oder Nichts“-Prinzip.

Klassischerweise werden zur Aufklärung pathologischer, neurophysiologischer Veränderungen bis heute vornehmlich lineare Ansätze und Methoden gewählt. Trotz ihres Potentials halten nichtlineare Methoden nur langsam Einzug in neurobiologische Forschung. Der vorliegenden Dissertation liegen drei Studien zugrunde deren übergeordnetes Ziel die Etablierung und Anwendung nichtlinearer Methoden für neurobiologische Fragestellungen war.

Im Rahmen der ersten Studie habe ich mit NoLiTiA (Nonlinear Time Series Analysis) eine umfassende, frei verfügbare Matlab-Toolbox entwickelt, um neurobiologische Fragestellungen mittels Methoden der nichtlinearen Zeitreihenanalyse zu beantworten. Die etwa 50 implementierten Routinen und Methoden sind drei großen thematischen Schwerpunkten nichtlinearer Analyse entlehnt: der nichtlinearen Dynamik, der Informationstheorie, sowie der Rekurrenzanalyse. Neben klassischen Methoden aus der Chaosforschung sind auch neueste Verfahren aus der Informationstheorie, wie die jüngst etablierte „Active Information Storage“, implementiert. Gleiches gilt für das relativ junge Feld der Rekurrenzanalyse, dessen methodische Bandbreite ich mit konsequenten Weiterentwicklungen, wie dem Rekurrenz-Perioden-Spektrum, unter Betrachtung neurobiologischer Fragestellungen, ergänzt habe. Eine große Herausforderung bei der Etablierung komplexer Methoden stellt die Zugänglichkeit in der Anwendung dar. Um gleichermaßen programmiererfahrene und unerfahrene Anwender anzusprechen, bietet die Toolbox drei verschiedene Interfaces für die Bedienung: eine intuitive graphische Nutzeroberfläche, einen Batch-Editor für die Bearbeitung umfangreicher Datensätze, sowie die Möglichkeit, eigene anwendungsangepasste Skripte zu programmieren. Mittels einer separaten Nutzeroberfläche lassen sich die gewonnenen Ergebnisse graphisch darstellen. Unterstützt wird hier unter anderem die topographische Darstellung von elektroenzephalographischen Daten. Die Grundfunktionalität der basalen Funktionen wird anhand von simulierten Daten validiert und beispielhaft anhand eines elektromyographischen Datensatzes eines Parkinson-Patienten demonstriert.

Wie jüngste Studien zeigen konnten, kann die, für elektrophysiologische Studien typische, Datenvorverarbeitung zur Bereinigung von Störgrößen erheblichen Einfluss auf bestimmte

lineare Methoden aus dem Bereich der Kausalitätsanalysen haben. Die Transfer Entropie stellt eine generalisierte, modellfreie Interpretation der klassischen Wiener-Granger-Kausalität aus dem Bereich der Informationstheorie dar und kann unter anderem zur Analyse direktionalen Informationsflusses zwischen unterschiedlichen Hirnarealen genutzt werden. Das Ziel der zweiten Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Vorverarbeitungspraktiken auf die Schätzung der Transfer Entropie zu ergründen. Hierzu wurden im Rahmen einer Simulationsstudie verschiedene digitale Filter- und „Downsampling“ (Heruntertaktungs)-Optionen mittels eines etablierten linearen und zwei eigens designten nichtlinearen Kopplungsmodellen getestet. Unter Verwendung sukzessiv niedriger Tiefpass-Filter-Frequenzen konnten bei den nichtlinearen Kopplungsmodellen bis zu 72 % falsch negative direkte Verbindungen und bis zu 26 % falsch positive Verbindungen detektiert werden. Beim linearen Modell konnte unter gleichen Bedingungen lediglich ein Anstieg der falsch negativen indirekten Verbindungen beobachtet werden (bis zu 86 %). Die Anwendung eines Hoch-Pass-Filters hatte keinen Einfluss auf die Schätzung der Transfer Entropie. „Downsampling“ führte mit 67 % bis 100 % falsch negativen direkten Verbindungen zu massiven Fehlschätzungen. Insgesamt sollten übliche elektrophysiologische Vorverarbeitungspraktiken nur unter größtem Vorbehalt bei Schätzung der Transfer Entropie angewendet werden.

Im Rahmen der dritten Studie sollte der Informationsgehalt von intraoperativ gemessener elektrophysiologischer Aktivität während einer Ruhe- und einer Haltekonition im subthalamischen Areal von Parkinson-Patienten mit der klinischen Symptomatik korreliert werden. Hierbei zeigte sich in Ruhe eine signifikant positive Korrelation von klinischer Symptomatik, sowohl mit dem Informationsgehalt des Nucleus subthalamicus als auch der Zona incerta. In einer zweiten Analyse sollte die Informationsspeicherkapazität des Nucleus subthalamicus quantifiziert und mit der Zona incerta verglichen werden. Unter Verwendung der „Active Information Storage“ konnte in der Zona incerta eine signifikant größere Speicherkapazität als im Nucleus subthalamicus festgestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Beobachtung, dass nur relativ hohe Stimulationsfrequenzen im Nucleus subthalamicus therapeutisch wirksam sind. Schließlich sollte der Informationstransfer zwischen subthalamischen Areal und Oberarmmuskeln analysiert werden. Zunächst wurden insgesamt mehr bidirektionale Verbindungen zwischen Nucleus subthalamicus und Muskeln detektiert als zwischen Zona incerta und Muskeln. Allerdings zeigte sich nur bei den bidirektionalen Verbindungen zwischen Zona incerta und Muskeln eine bewegungsabhängige Modulation. Hierbei konnte im Gegensatz zum Nucleus subthalamicus ein Anstieg der Kopplungen während der Haltebedingung beobachtet werden. Die Ergebnisse werden unter Einbeziehung neuester Studienergebnisse zur Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation in der Zona incerta diskutiert.

Zusammenfassend konnte ich mit der ersten Studie eine umfangreiche, leicht zugängliche Software-Bibliothek entwickeln, mit der zweiten Studie die notwendigen Voraussetzungen für

---

die Anwendung bestimmter nichtlinearer Methoden in der Neurobiologie schaffen und mit der dritten Studie unter Beantwortung einer relevanten neurobiologischen Fragestellung die Anwendung und Anwendbarkeit neuester nichtlinearer Methoden demonstrieren.

---

## Abstract

With approximately 100 billion neurons and  $10^{14}$  synaptic connections, the human brain is among the most complex structures in nature. Complex systems are often characterized by an intrinsic nonlinearity leading to seemingly random behavior. This means that the input to the system does not relate to its output in a simple linear or proportional way. This nonlinearity can be observed on every scale of observation beginning from the generation of single cell action potentials according to the all-or-nothing principle up to the organization of functional related brain areas to hubs. Despite the brain's high complexity, humans are normally able to respond to internal and external cues in a reproducible and adequate manner. In the pathological state however, many neurological diseases, like the idiopathic Parkinson's disease lead to an inability to adequately respond to internal cues, which might lead to a wide array of symptoms like e. g. slowing of movements.

Given their broad distribution, most commonly linear methods are chosen in order to study pathological neurophysiological changes. Among classic linear methods are simple (auto)correlations, Fourier-based frequency analyses or model-based causality analyses. However, these linear methods only capture a small proportion of the brain's temporal dynamics as they are insensitive to nonlinear behavior. Despite their great potential, nonlinear methods are just slowly adopted in the neuroscientific community. Possible reasons for this are their high computational demands, a low availability of easy to use analysis tools and few studies on caveats, stability of results and interactions with typical neurobiological preprocessing routines.

The present dissertation is based on three studies, which overall aim was to establish a broad array of nonlinear methods in neuroscientific research.

With the first study, I developed NoLiTiA, a free, easy to use Matlab-toolbox with a wide array of nonlinear methods and routines to analyze neuroscientific datasets. The approximately 50 nonlinear methods and routines originate mostly from three distinct topics: nonlinear dynamics, information theory and recurrence analysis. Beside classical approaches from chaos theory like correlation dimension for complexity analysis or estimation of Lyapunov exponents for stability analysis, I also implemented very recent methods like active information storage from information theory and even developed new methods like the time resolved recurrence period spectrum with neurobiological research questions in mind. A big challenge in establishing new complex methods is making them easy and intuitive to use for programming unexperienced researchers. In order to be accessible for programming experienced and unexperienced researchers, the toolbox offers three analysis pathways: an intuitive graphical user interface, a batch-editor for large datasets and the option to develop individualized custom-made scripts. An additional interface offers the

possibility to plot analysis results and even supports topographical representations of electroencephalographic data. All basic functions are validated using simulated data with known ground truths and exemplified using electromyographic data of a single Parkinson's disease patient. The toolbox and all its functions were completely designed and implemented by me. The example dataset of one Parkinson's disease patient was kindly provided by Prof. Dr. Esther Florin.

As recent studies could demonstrate, typical electrophysiological preprocessing routines can have tremendous effects on the estimation of certain linear, model-based, directional coupling methods based on Wiener-Granger causality. Transfer entropy is a model-free generalization of classic Wiener-Granger causality derived from information theory. Due to its nonparametric character, it can make inferences on linear as well as on nonlinear systems and is thus especially suited to study directional information flow between brain regions. The aim of the second study was to analyze the influence of different electrophysiological preprocessing routines, including different digital filter and downsampling option, on the estimation of Transfer entropy. We tested the different preprocessing options in a simulation framework using one established linear and two self-designed nonlinear coupling models. For successively lower low-pass filter frequencies we observed up to 72 % false negative direct connections and up to 26 % false positive connections when analyzing the nonlinear models. When conducting the same analysis using the linear model, only up to 86 % false negative indirect connections could be detected. Using a high-pass filter had no influence on the estimation of transfer entropy. Downsampling should be avoided if the sampling factor is greater than the assumed interaction delay of the information transmission. In our simulations we observed 67 % up to 100 % false negative direct connections. In conclusion, preprocessing should be avoided when estimating Transfer entropy or should at least be performed with great care as it may lead to a high number of spurious or missed connections. The study was designed in cooperation with Prof. Dr. Esther Florin, Prof. Dr. Lars Timmermann and Dr. Michael von Papen. All analyses and implementations of established and new models were done by me.

Incorporating the results from study 1 and 2, the aim of the third study was to characterize information processing in the basal ganglia of Parkinson's disease patients. The idiopathic Parkinson's disease is among the most common neurodegenerative diseases. Besides medical treatment, deep brain stimulation is an efficient and well-established treatment option. Despite its wide-spread application not much is known regarding its mechanism of action. A recent theory suggests that the electrical stimulation overrides pathological brain activity with a more physiological signal. A direct implication of this informational lesion hypothesis is a possible correlation of pathological neural information content of the basal ganglia with clinical symptoms, which has already been validated for the globus pallidus internus in animal studies. Thus, for the third study the aim was to correlate information content of intraoperatively recorded electrophysiological activity from the subthalamic area of Parkinson's disease patients, during a



rest and a hold condition, with their clinical symptoms. In accordance with animal studies I could demonstrate a significant positive correlation between information content and clinical symptoms at rest, both in the zona incerta as well as in the subthalamic nucleus. In a second analysis I studied the information storage capabilities of the subthalamic area, using active information storage implemented in NoLiTiA. I could demonstrate a significant larger processing memory in the zona incerta than in the subthalamic nucleus, which might explain the need of clinical effective stimulation being high frequency. Finally, I analysed the information transfer between the subthalamic area and three forearm muscles during the rest and hold condition. I detected more bidirectional couplings between the subthalamic nucleus and muscles than between the zona incerta and muscles. However, in contrast to the subthalamic nucleus, I observed a movement dependent increase of couplings from the zona incerta to muscles. These results are subsequently discussed with respect to recent studies claiming that the zona incerta might be a better target for deep brain stimulation than the subthalamic nucleus. The study was designed in cooperation with Prof. Dr. Esther Florin, Prof. Dr. Lars Timmermann and Dr. Michael von Papen. All analyses and implementations of established and new methods were done by me. Intraoperative data was recorded by Prof. Dr. Esther Florin at the university hospitals Düsseldorf and Cologne.

In conclusion, I developed an intuitive, open-source toolbox for nonlinear time series analysis with the aim of increasing the visibility, availability and accessibility of nonlinear methods in the neuroscientific community. With the second study I demonstrated the effects of using classic electrophysiological preprocessing routines on nonlinear coupling techniques, thus providing guidance on how to use these techniques. Finally, with the third study exemplified usage of nonlinear methods by validating a recent relevant hypothesis on the relation of pathological information processing in the basal ganglia and clinical symptoms of Parkinson's disease patients.

---

## Literaturverzeichnis

- Abdul Razak, Fatimah; Jensen, Henrik Jeldtoft (2014): Quantifying 'causality' in complex systems: understanding transfer entropy. In: *PloS one* 9 (6), e99462. DOI: 10.1371/journal.pone.0099462.
- Abramowitz, Milton; Stegun, Irene A. (1965): Handbook of mathematical functions: with formulas, graphs, and mathematical tables. 55. Aufl.: Courier Corporation.
- Agnesi, Filippo; Connolly, Allison T.; Baker, Kenneth B.; Vitek, Jerrold L.; Johnson, Matthew D. (2013): Deep brain stimulation imposes complex informational lesions. In: *PloS one* 8 (8), e74462. DOI: 10.1371/journal.pone.0074462.
- Akram, Harith; Sotiropoulos, Stamatios N.; Jbabdi, Saad; Georgiev, Dejan; Mählknecht, Philipp; Hyam, Jonathan et al. (2017): Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. In: *NeuroImage* 158, S. 332–345. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.012.
- Alamri, Alexander; Ughratdar, Ismail; Samuel, Michael; Ashkan, Keyoumars (2015): Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 2003-2013: Where are we another 10 years on? In: *British journal of neurosurgery* 29 (3), S. 319–328. DOI: 10.3109/02688697.2014.997669.
- Albin, Roger L.; Young, Anne B.; Penney, John B. (1989): The functional anatomy of basal ganglia disorders. In: *Trends in Neurosciences* 12 (10), S. 366–375. DOI: 10.1016/0166-2236(89)90074-X.
- Anderson, Kristopher L.; Rajagovindan, Rajasimhan; Ghacibeh, Georges A.; Meador, Kimford J.; Ding, Mingzhou (2010): Theta oscillations mediate interaction between prefrontal cortex and medial temporal lobe in human memory. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 20 (7), S. 1604–1612. DOI: 10.1093/cercor/bhp223.
- Andres, Daniela Sabrina; Cerquetti, Daniel; Merello, Marcelo (2011): Finite dimensional structure of the GPI discharge in patients with Parkinson's disease. In: *International journal of neural systems* 21 (3), S. 175–186. DOI: 10.1142/S0129065711002778.
- Ausloos, Marcel; Dirickx, Michael (2006): The Logistic Map and the Route to Chaos. Heidelberg: Springer.
- Barnett, Lionel; Barrett, Adam B.; Seth, Anil K. (2009): Granger causality and transfer entropy are equivalent for Gaussian variables. In: *Physical review letters* 103 (23), S. 238701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.103.238701.

- Barrow-Green, June (1996): Poincaré and the Three Body Problem. Providence: American Mathematical Society (History of Mathematics, v.11). Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=4908556>.
- Bear, Mark F.; Connors, Barry W.; Paradiso, Michael A. (2012): Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie. 3. Aufl. [Übers. der 3. amerikan. Aufl., 1. dt. Ausg.]. Berlin: Springer Spektrum.
- Bernheimer, H.; Birkmayer, W.; Hornykiewicz, O.; Jellinger, K.; Seitelberger, F. (1973): Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. In: *Journal of the Neurological Sciences* 20 (4), S. 415–455. DOI: 10.1016/0022-510X(73)90175-5.
- Blomstedt, Patric; Stenmark Persson, Rasmus; Hariz, Gun-Marie; Linder, Jan; Fredricks, Anna; Häggström, Björn et al. (2018): Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a randomised blinded evaluation. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 89 (7), S. 710–716. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317219.
- Boba, Patrick; Bollmann, Dominik; Schoepe, Daniel; Wester, Nora; Wiesel, Jan; Hamacher, Kay (2015): Efficient computation and statistical assessment of transfer entropy. In: *Front. Phys.* 3 (2), S. 1. DOI: 10.3389/fphy.2015.00010.
- Buehlmann, Andres; Deco, Gustavo (2010): Optimal information transfer in the cortex through synchronization. In: *PLoS computational biology* 6 (9). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000934.
- Bullmore, Ed; Barnes, Anna; Bassett, Danielle S.; Fornito, Alex; Kitzbichler, Manfred; Meunier, David; Suckling, John (2009): Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. In: *NeuroImage* 47 (3), S. 1125–1134. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.032.
- Butterworth, S. (1930): On the theory of filter amplifiers. In: *Wireless Engineer* (7(6)), S. 536–541.
- Buzsáki, György; Anastassiou, Costas A.; Koch, Christof (2012): The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. In: *Nature reviews. Neuroscience* 13 (6), S. 407–420. DOI: 10.1038/nrn3241.
- Buzsáki, György; Draguhn, Andreas (2004): Neuronal oscillations in cortical networks. In: *Science (New York, N.Y.)* 304 (5679), S. 1926–1929. DOI: 10.1126/science.1099745.
- Cantello, Roberto; Gianelli, Maria; Civardi, Carlo; Mutani, Roberto (1995): Parkinson's disease rigidity. EMG in a small hand muscle at "rest". In: *Electroencephalography*

- and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 97 (5), S. 215–222. DOI: 10.1016/0924-980X(94)00017-4.
- Cao, Liangyue (1997): Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 110 (1-2), S. 43–50. DOI: 10.1016/S0167-2789(97)00118-8.
- Chand, Ganesh B.; Dhamala, Mukesh (2016): The salience network dynamics in perceptual decision-making. In: *NeuroImage* 134, S. 85–93. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.018.
- Chandran, Subhash; Mishra, Ashutosh; Shirhatti, Vinay; Ray, Supratim (2016): Comparison of Matching Pursuit Algorithm with Other Signal Processing Techniques for Computation of the Time-Frequency Power Spectrum of Brain Signals. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36 (12), S. 3399–3408. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3633-15.2016.
- Chatrian, Gian Emilio; Petersen, Magnus C.; Lazarte, Jorge A. (1959): The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 11 (3), S. 497–510. DOI: 10.1016/0013-4694(59)90048-3.
- Cole, Scott R.; van der Meij, Roemer; Peterson, Erik J.; Hemptinne, Coralie de; Starr, Philip A.; Voytek, Bradley (2017): Nonsinusoidal Beta Oscillations Reflect Cortical Pathophysiology in Parkinson's Disease. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (18), S. 4830–4840. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2208-16.2017.
- Cole, Scott R.; Voytek, Bradley (2017): Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. In: *Trends in cognitive sciences* 21 (2), S. 137–149. DOI: 10.1016/j.tics.2016.12.008.
- Cover, Thomas; Thomas, Joy. (1991): Elements of information theory: Wiley.
- Dafsari, Haidar Salimi; Reddy, Prashanth; Herchenbach, Christiane; Wawro, Stefanie; Petry-Schmelzer, Jan Niklas; Visser-Vandewalle, Veerle et al. (2016): Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. In: *Brain stimulation* 9 (1), S. 78–85. DOI: 10.1016/j.brs.2015.08.005.
- Danca, M.; Codreanu, S.; Bakó, B. (1997): Detailed analysis of a nonlinear prey-predator model. In: *Journal of biological physics* 23 (1), S. 11–20. DOI: 10.1023/A:1004918920121.

- Dauwels, J.; Vialatte, F.; Musha, T.; Cichocki, A. (2010): A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. In: *NeuroImage* 49 (1), S. 668–693. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.056.
- Delorme, Arnaud; Makeig, Scott (2004): EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. In: *Journal of Neuroscience Methods* 134 (1), S. 9–21. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.
- Dickten, Henning; Lehnertz, Klaus (2014): Identifying delayed directional couplings with symbolic transfer entropy. In: *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics* 90 (6), S. 62706. DOI: 10.1103/PhysRevE.90.062706.
- Dimitrov, Alexander G.; Lazar, Aurel A.; Victor, Jonathan D. (2011): Information theory in neuroscience. In: *Journal of computational neuroscience* 30 (1), S. 1–5. DOI: 10.1007/s10827-011-0314-3.
- Dionisio, Andreia; Menezes, Rui; Mendes, Diana A. (2004): Mutual information: a measure of dependency for nonlinear time series. In: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 344 (1-2), S. 326–329. DOI: 10.1016/j.physa.2004.06.144.
- Donges, Jonathan F.; Heitzig, Jobst; Beronov, Boyan; Wiedermann, Marc; Runge, Jakob; Feng, Qing Yi et al. (2015): Unified functional network and nonlinear time series analysis for complex systems science: The pyunicorn package. In: *Chaos (Woodbury, N.Y.)* 25 (11), S. 113101. DOI: 10.1063/1.4934554.
- Dorval, Alan D.; Grill, Warren M. (2014): Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism. In: *Journal of neurophysiology* 111 (10), S. 1949–1959. DOI: 10.1152/jn.00713.2013.
- Dorval, Alan D.; Russo, Gary S.; Hashimoto, Takao; Xu, Weidong; Grill, Warren M.; Vitek, Jerrold L. (2008): Deep brain stimulation reduces neuronal entropy in the MPTP-primate model of Parkinson's disease. In: *Journal of neurophysiology* 100 (5), S. 2807–2818. DOI: 10.1152/jn.90763.2008.
- Eckmann, J. P.; Kamphorst, S. O.; Ruelle, D. (1987): Recurrence plots of dynamical systems. In: *EPL (Europhysics Letters)* (973).
- Einevoll, Gaute T.; Kayser, Christoph; Logothetis, Nikos K.; Panzeri, Stefano (2013): Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. In: *Nature reviews. Neuroscience* 14 (11), S. 770–785. DOI: 10.1038/nrn3599.
- Florin, Esther; Gross, Joachim; Pfeifer, Johannes; Fink, Gereon R.; Timmermann, Lars (2010a): The effect of filtering on Granger causality based multivariate causality

- measures. In: *NeuroImage* 50 (2), S. 577–588. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.050.
- Florin, Esther; Gross, Joachim; Reck, Christiane; Maarouf, Mohammad; Schnitzler, Alfons; Sturm, Volker et al. (2010b): Causality between local field potentials of the subthalamic nucleus and electromyograms of forearm muscles in Parkinson's disease. In: *The European journal of neuroscience* 31 (3), S. 491–498. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07083.x.
- Fraser, Andrew M.; Swinney, Harry L. (1986): Independent coordinates for strange attractors from mutual information. In: *Phys. Rev. A* 33 (2), S. 1134–1140. DOI: 10.1103/PhysRevA.33.1134.
- Freedman, David; Diaconis, Persi (1981): On the histogram as a density estimator: L 2 theory. In: *Zeitschrift für Wahrscheinlichkeitstheorie und verwandte Gebiete*, 453–476.
- Gallagher, R. (1999): Beyond Reductionism. In: *Science* 284 (5411), S. 79. DOI: 10.1126/science.284.5411.79.
- Galvan, Adriana; Wichmann, Thomas (2008): Pathophysiology of parkinsonism. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (7), S. 1459–1474. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.017.
- Gerber, Edden M.; Sadeh, Boaz; Ward, Andrew; Knight, Robert T.; Deouell, Leon Y. (2016): Non-Sinusoidal Activity Can Produce Cross-Frequency Coupling in Cortical Signals in the Absence of Functional Interaction between Neural Sources. In: *PloS one* 11 (12), e0167351. DOI: 10.1371/journal.pone.0167351.
- Granger, C. W. J. (1969): Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. In: *Econometrica* 37 (3), S. 424. DOI: 10.2307/1912791.
- Grassberger, Peter; Procaccia, Itamar (1983): Measuring the strangeness of strange attractors. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 9 (1), S. 189–208. DOI: 10.1016/0167-2789(83)90298-1.
- Grill, Warren M.; Snyder, Andrea N.; Miocinovic, Svjetlana (2004): Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. In: *Neuroreport* 15 (7), S. 1137–1140.
- Hahs, Daniel W.; Pethel, Shawn D. (2011): Distinguishing anticipation from causality: anticipatory bias in the estimation of information flow. In: *Physical review letters* 107 (12), S. 128701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.107.128701.

- Hegger, Rainer; Kantz, Holger; Schreiber, Thomas (1999): Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package. In: *Chaos (Woodbury, N.Y.)* 9 (2), S. 413–435. DOI: 10.1063/1.166424.
- Helmich, Rick C.; Toni, Ivan; Deuschl, Günther; Bloem, Bastiaan R. (2013): The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. In: *Current neurology and neuroscience reports* 13 (9), S. 378. DOI: 10.1007/s11910-013-0378-8.
- Hemptinne, Coralie de; Ryapolova-Webb, Elena S.; Air, Ellen L.; Garcia, Paul A.; Miller, Kai J.; Ojemann, Jeffrey G. et al. (2013): Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (12), S. 4780–4785. DOI: 10.1073/pnas.1214546110.
- Herrington, Todd M.; Cheng, Jennifer J.; Eskandar, Emad N. (2016): Mechanisms of deep brain stimulation. In: *Journal of neurophysiology* 115 (1), S. 19–38. DOI: 10.1152/jn.00281.2015.
- Hodkin, A. L.; Huxley, A. F. (1952): A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. In: *The Journal of physiology* 117 (4), S. 500–544.
- Hoffmann, Josef; Quint, Franz (2012): Signalverarbeitung mit MATLAB und Simulink. Anwendungsorientierte Simulationen. 2. Aufl. München: Oldenbourg (Technik 10-2012). Online verfügbar unter <http://www.oldenbourg-link.com/isbn/9783486717358>.
- Hudson, J. L.; Mankin, J. C. (1981): Chaos in the Belousov–Zhabotinskii reaction. In: *The Journal of Chemical Physics* 74 (11), S. 6171–6177. DOI: 10.1063/1.441007.
- Huygens, Christiaan; Blackwell, Richard J. (1986): Christiaan Huygens' the pendulum clock, or, Geometrical demonstrations concerning the motion of pendula as applied to clocks. 1st ed. Ames: Iowa State University Press (Iowa State University Press series in the history of technology and science).
- Ivancevic, Tijana; Jain, Lakhmi; Pattison, John; Hariz, Alex (2009): Nonlinear dynamics and chaos methods in neurodynamics and complex data analysis. In: *Nonlinear Dyn* 56 (1-2), S. 23–44. DOI: 10.1007/s11071-008-9376-9.
- Izhikevich, Eugene M. (2000): Neural Excitability, Spiking and Bursting. In: *Int. J. Bifurcation Chaos* 10 (06), S. 1171–1266. DOI: 10.1142/S0218127400000840.
- Kantz, Holger (1994): A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series. In: *Physics Letters A* 185 (1), S. 77–87. DOI: 10.1016/0375-9601(94)90991-1.

- Kantz, Holger; Schreiber, Thomas (2005): Nonlinear time series analysis. 2. ed., repr. Cambridge: Univ. Press (Cambridge nonlinear science series). Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/description/cam032/2003044031.html>.
- Kennel, Matthew B.; Brown, Reggie; Abarbanel, Henry D. I. (1992): Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. In: *Phys. Rev. A* 45 (6), S. 3403–3411. DOI: 10.1103/PhysRevA.45.3403.
- Kitagawa, Mayumi; Murata, Jun-ichi; Uesugi, Haruo; Kikuchi, Seiji; Saito, Hisatoshi; Tashiro, Kunio; Sawamura, Yutaka (2005): Two-year Follow-up of Chronic Stimulation of the Posterior Subthalamic White Matter for Tremor-dominant Parkinson's Disease. In: *Neurosurgery* 56 (2), S. 281–289. DOI: 10.1227/01.NEU.0000148167.49105.A3.
- Ko, Andrew L.; Darvas, Felix; Poliakov, Andrew; Ojemann, Jeffrey; Sorensen, Larry B. (2011): Quasi-periodic fluctuations in default mode network electrophysiology. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (32), S. 11728–11732. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5730-10.2011.
- Koch, Karl-Rudolf (2000): Einführung in die Bayes-Statistik. Berlin: Springer.
- Korzeniewska, A.; Cervenka, M. C.; Jouny, C. C.; Perilla, J. R.; Harezlak, J.; Bergey, G. K. et al. (2014): Ictal propagation of high frequency activity is recapitulated in interictal recordings: effective connectivity of epileptogenic networks recorded with intracranial EEG. In: *NeuroImage* 101, S. 96–113. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.078.
- Kozachenko, L. F.; Leonenko, N. N. (1987): Sample estimate of the entropy of a random vector. In: *Problemy Peredachi Informatsii*, S. 9–16.
- Kožnjak, Boris (2015): Who let the demon out? Laplace and Boscovich on determinism. In: *Studies in history and philosophy of science* 51, S. 42–52. DOI: 10.1016/j.shpsa.2015.03.002.
- Kraskov, Alexander; Stögbauer, Harald; Grassberger, Peter (2004): Estimating mutual information. In: *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics* 69 (6 Pt 2), S. 66138. DOI: 10.1103/PhysRevE.69.066138.
- Kriegeskorte, Nikolaus (2015): Deep Neural Networks: A New Framework for Modeling Biological Vision and Brain Information Processing. In: *Annual review of vision science* 1, S. 417–446. DOI: 10.1146/annurev-vision-082114-035447.
- Kühn, Andrea A.; Tsui, Alexander; Aziz, Tipu; Ray, Nicola; Brücke, Christof; Kupsch, Andreas et al. (2009): Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of



- patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. In: *Experimental neurology* 215 (2), S. 380–387. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.11.008.
- Kuś, Rafal; Kamiński, Maciej; Blinowska, Katarzyna J. (2004): Determination of EEG activity propagation: pair-wise versus multichannel estimate. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 51 (9), S. 1501–1510. DOI: 10.1109/TBME.2004.827929.
- Lang, A. E.; Lozano, A. M. (1998): Parkinson's disease. Second of two parts. In: *The New England journal of medicine* 339 (16), S. 1130–1143. DOI: 10.1056/NEJM199810153391607.
- Lazo, A. V.; Rathie, P. (1978): On the entropy of continuous probability distributions (Corresp.). In: *IEEE Trans. Inform. Theory* 24 (1), S. 120–122. DOI: 10.1109/TIT.1978.1055832.
- Li, Jinbao; Xie, Shang-Ping; Cook, Edward R.; Huang, Gang; D'Arrigo, Rosanne; Liu, Fei et al. (2011): Interdecadal modulation of El Niño amplitude during the past millennium. In: *Nature Clim Change* 1 (2), S. 114–118. DOI: 10.1038/nclimate1086.
- Lindner, Michael; Vicente, Raul; Priesemann, Viola; Wibral, Michael (2011): TRENTOOL: a Matlab open source toolbox to analyse information flow in time series data with transfer entropy. In: *BMC neuroscience* 12, S. 119. DOI: 10.1186/1471-2202-12-119.
- Little, Max A.; McSharry, Patrick E.; Roberts, Stephen J.; Costello, Declan A. E.; Moroz, Irene M. (2007): Exploiting nonlinear recurrence and fractal scaling properties for voice disorder detection. In: *Biomedical engineering online* 6, S. 23. DOI: 10.1186/1475-925X-6-23.
- Little, Simon; Pogosyan, Alex; Neal, Spencer; Zavala, Baltazar; Zrinzo, Ludvic; Hariz, Marwan et al. (2013): Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. In: *Annals of neurology* 74 (3), S. 449–457. DOI: 10.1002/ana.23951.
- Lizier, Joseph T. (2014): JIDT. An Information-Theoretic Toolkit for Studying the Dynamics of Complex Systems. In: *Front. Robot. AI* 1, S. 1085. DOI: 10.3389/frobt.2014.00011.
- Lizier, Joseph T.; Flecker, Benjamin; Williams, Paul L. (2013): Towards a synergy-based approach to measuring information modification, S. 43–51. DOI: 10.1109/ALIFE.2013.6602430.
- Lizier, Joseph T.; Prokopenko, Mikhail; Zomaya, Albert Y. (2010): Information modification and particle collisions in distributed computation. In: *Chaos (Woodbury, N.Y.)* 20 (3), S. 37109. DOI: 10.1063/1.3486801.

- Lizier, Joseph T.; Prokopenko, Mikhail; Zomaya, Albert Y. (2012): Local measures of information storage in complex distributed computation. In: *Information Sciences* 208, S. 39–54. DOI: 10.1016/j.ins.2012.04.016.
- Lorenz, Edward N. (1963): Deterministic nonperiodic flow. In: *Journal of the atmospheric sciences*, 130-141.
- Lozano-Soldevilla, Diego; Ter Huurne, Niels; Oostenveld, Robert (2016): Neuronal Oscillations with Non-sinusoidal Morphology Produce Spurious Phase-to-Amplitude Coupling and Directionality. In: *Frontiers in computational neuroscience* 10, S. 87. DOI: 10.3389/fncom.2016.00087.
- Marschinski, R.; Kantz, H. (2002): Analysing the information flow between financial time series. In: *Eur. Phys. J. B* 30 (2), S. 275–281. DOI: 10.1140/epjb/e2002-00379-2.
- Marwan, Norbert; Kurths, Jürgen (2002): Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots. In: *Physics Letters A* 302 (5-6), S. 299–307. DOI: 10.1016/S0375-9601(02)01170-2.
- Marwan, Norbert; Wessel, Niels; Meyerfeldt, Udo; Schirdewan, Alexander; Kurths, Jürgen (2002): Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. In: *Phys. Rev. E* 66 (2 Pt 2), S. 26702. DOI: 10.1103/PhysRevE.66.026702.
- Mattei, Tobias A. (2014): Unveiling complexity: non-linear and fractal analysis in neuroscience and cognitive psychology. In: *Frontiers in computational neuroscience* 8, S. 17. DOI: 10.3389/fncom.2014.00017.
- May, Robert M. (2012): Simple mathematical models with very complicated dynamics. In: Boris V. Somov (Hg.): *Theory of chaotic attractors*, Bd. 19: Springer, S. 85–93.
- McCartney, Mark (2011): Lyapunov exponents for multi-parameter tent and logistic maps. In: *Chaos (Woodbury, N.Y.)* 21 (4), S. 43104. DOI: 10.1063/1.3645185.
- Meigal, Alexander Y.; Rissanen, Saara M.; Tarvainen, Mika P.; Airaksinen, Olavi; Kankaanpää, Markku; Karjalainen, Pasi A. (2013): Non-Linear EMG Parameters for Differential and Early Diagnostics of Parkinson's Disease. In: *Frontiers in neurology* 4, S. 135. DOI: 10.3389/fneur.2013.00135.
- Merletti, Roberto; Farina, Dario (Hg.) (2016): *Surface electromyography. Physiology, engineering, and applications.* IEEE Xplore (Online Service); Wiley. Piscataway, New Jersey, Hoboken, New Jersey, Piscataway, New Jersey: IEEE Press Wiley; IEEE Xplore (IEEE Press Series on Biomedical Engineering).

- Milner, B.; Squire, L. R.; Kandel, E. R. (1998): Cognitive neuroscience and the study of memory. In: *Neuron* 20 (3), S. 445–468.
- Milton, John; Jung, Peter (Hg.) (2003): Epilepsy as a dynamic disease. With 11 tables. Berlin: Springer (Physics and astronomy online library). Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0817/2002030470-d.html>.
- Montalto, Alessandro; Faes, Luca; Marinazzo, Daniele (2014): MuTE: a MATLAB toolbox to compare established and novel estimators of the multivariate transfer entropy. In: *PloS one* 9 (10), e109462. DOI: 10.1371/journal.pone.0109462.
- Moratti, Stephan; Saugar, Cristina; Strange, Bryan A. (2011): Prefrontal-occipitoparietal coupling underlies late latency human neuronal responses to emotion. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (47), S. 17278–17286. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2917-11.2011.
- Müller, V.; Lutzenberger, W.; Pulvermüller, F.; Mohr, B.; Birbaumer, N. (2001): Investigation of brain dynamics in Parkinson's disease by methods derived from nonlinear dynamics. In: *Experimental brain research* 137 (1), S. 103–110.
- Müller, Werner; Frings, Stephan (2007): Tier- und Humanphysiologie. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Murre, J. M.; Sturdy, D. P. (1995): The connectivity of the brain: multi-level quantitative analysis. In: *Biol. Cybern.* 73 (6), S. 529–545.
- Muthuswamy, Jitendran; Thakor, Nitish v. (1998): Spectral analysis methods for neurological signals. In: *Journal of Neuroscience Methods* 83 (1), S. 1–14. DOI: 10.1016/S0165-0270(98)00065-X.
- Nunez, Paul L.; Srinivasan, Ramesh; Fields, R. Douglas (2015): EEG functional connectivity, axon delays and white matter disease. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126 (1), S. 110–120. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.003.
- Nussbaum, Robert L.; Ellis, Christopher E. (2003): Alzheimer's disease and Parkinson's disease. In: *The New England journal of medicine* 348 (14), S. 1356–1364. DOI: 10.1056/NEJM2003ra020003.
- Oliveira, Henrique M.; Melo, Luís V. (2015): Huygens synchronization of two clocks. In: *Scientific reports* 5, S. 11548. DOI: 10.1038/srep11548.
- Osborne, A. R.; Provenzale, A. (1989): Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 35 (3), S. 357–381. DOI: 10.1016/0167-2789(89)90075-4.

- Oswal, Ashwini; Brown, Peter; Litvak, Vladimir (2013): Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. In: *Current opinion in neurology* 26 (6), S. 662–670. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000034.
- Pashaie, Ramin; Farhat, Nabil H. (2009): Self-organization in a parametrically coupled logistic map network: a model for information processing in the visual cortex. In: *IEEE transactions on neural networks* 20 (4), S. 597–608. DOI: 10.1109/TNN.2008.2010703.
- Pedrosa, David J.; Reck, Christiane; Florin, Esther; Pauls, K. Amande M.; Maarouf, Mohammad; Wojtecki, Lars et al. (2012): Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. In: *Experimental neurology* 237 (2), S. 435–443. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.07.002.
- Perea, G.; Márquez-Gamiño, S.; Rodríguez, S.; Moreno, G. (2006): EEG-like signals generated by a simple chaotic model based on the logistic equation. In: *Journal of neural engineering* 3 (3), S. 245–249. DOI: 10.1088/1741-2560/3/3/007.
- Périer, Céline; Tremblay, Léon; Féger, Jean; Hirsch, Etienne C. (2002): Behavioral Consequences of Bicuculline Injection in the Subthalamic Nucleus and the Zona Incerta in Rat. In: *J. Neurosci.* 22 (19), S. 8711–8719. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-19-08711.2002.
- Philander, S. George; Fedorov, Alexey (2003): Is El Niño sporadic or cyclic? In: *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* 31 (1), S. 579–594. DOI: 10.1146/annurev.earth.31.100901.141255.
- Plaha, Puneet; Ben-Shlomo, Y.; Patel, Nikunj K.; Gill, Steven S. (2006): Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. In: *Brain : a journal of neurology* 129 (Pt 7), S. 1732–1747. DOI: 10.1093/brain/awl127.
- Priori, Alberto; Foffani, Guglielmo; Rossi, Lorenzo; Marceglia, Sara (2013): Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations. In: *Experimental neurology* 245, S. 77–86. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.09.013.
- Protopapa, Foteini; Siettos, Constantinos I.; Evdokimidis, Ioannis; Smyrnis, Nikolaos (2014): Granger causality analysis reveals distinct spatio-temporal connectivity patterns in motor and perceptual visuo-spatial working memory. In: *Frontiers in computational neuroscience* 8, S. 146. DOI: 10.3389/fncom.2014.00146.
- Provenzale, A.; Smith, L. A.; Vio, R.; Murante, G. (1992): Distinguishing between low-dimensional dynamics and randomness in measured time series. In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 58 (1-4), S. 31–49. DOI: 10.1016/0167-2789(92)90100-2.

- Quian Quiroga, Rodrigo; Panzeri, Stefano (2009): Extracting information from neuronal populations: information theory and decoding approaches. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (3), S. 173–185. DOI: 10.1038/nrn2578.
- Ragwitz, M.; Kantz, H. (2002): Markov models from data by simple nonlinear time series predictors in delay embedding spaces. In: *PHYSICAL REVIEW E* 6505 (5), S. 6201.
- Romano, M. Carmen; Thiel, Marco; Kurths, Jürgen; Bloh, Werner von (2004): Multivariate recurrence plots. In: *Physics Letters A* 330 (3-4), S. 214–223. DOI: 10.1016/j.physleta.2004.07.066.
- Sameshima, Koichi; Baccalá, Luiz Antonio (1999): Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. In: *Journal of Neuroscience Methods* 94 (1), S. 93–103. DOI: 10.1016/S0165-0270(99)00128-4.
- Schaltenbrand, G.; Wahren, W. (1977): Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart: Thieme.
- Schreiber (2000): Measuring information transfer. In: *Physical review letters* 85 (2), S. 461–464. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.461.
- Schreiber; Schmitz (1996): Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests. In: *Physical review letters* 77 (4), S. 635–638. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.635.
- Schreiber, Thomas; Schmitz, Andreas (1997): Discrimination power of measures for nonlinearity in a time series. In: *Phys. Rev. E* 55 (5), S. 5443–5447. DOI: 10.1103/PhysRevE.55.5443.
- Shannon, C. E.; Weaver, W. (1949): The mathematical theory of communication. In: *Urbana*.
- Smirnov, Dmitry A. (2013): Spurious causalities with transfer entropy. In: *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics* 87 (4), S. 42917. DOI: 10.1103/PhysRevE.87.042917.
- So; Ott; Schiff; Kaplan; Sauer; Grebogi (1996): Detecting unstable periodic orbits in chaotic experimental data. In: *Physical review letters* 76 (25), S. 4705–4708. DOI: 10.1103/PhysRevLett.76.4705.
- Sporns, Olaf; Tononi, Giulio; Kötter, Rolf (2005): The human connectome: A structural description of the human brain. In: *PLoS computational biology* 1 (4), e42. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0010042.
- Sprott, Julien Clinton (2003): Chaos and time-series analysis. 69. Aufl. Oxford: Oxford University Press.

- Stam, K. J.; Tavy, D. L.; Jelles, B.; Achtereekte, H. A.; Slaets, J. P.; Keunen, R. W. (1994): Non-linear dynamical analysis of multichannel EEG: clinical applications in dementia and Parkinson's disease. In: *Brain topography* 7 (2), S. 141–150.
- Takens, Floris. (1981): Dynamical systems and turbulence. Detecting strange attractors in turbulence. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Tanner, Caroline M.; Goldman, Samuel M. (1996): EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE. In: *Neurologic Clinics* 14 (2), S. 317–335. DOI: 10.1016/S0733-8619(05)70259-0.
- Tass, Peter; Smirnov, Dmitry; Karavaev, Anatoly; Barnikol, Utako; Barnikol, Thomas; Adamchic, Ilya et al. (2010): The causal relationship between subcortical local field potential oscillations and Parkinsonian resting tremor. In: *Journal of neural engineering* 7 (1), S. 16009. DOI: 10.1088/1741-2560/7/1/016009.
- Theiler, James (1986): Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. In: *Phys. Rev. A* 34 (3), S. 2427–2432. DOI: 10.1103/PhysRevA.34.2427.
- Thompson, Garth John; Pan, Wen-Ju; Magnuson, Matthew Evan; Jaeger, Dieter; Keilholz, Shella Dawn (2014): Quasi-periodic patterns (QPP): large-scale dynamics in resting state fMRI that correlate with local infraslow electrical activity. In: *NeuroImage* 84, S. 1018–1031. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.029.
- Timme, Nicholas; Alford, Wesley; Flecker, Benjamin; Beggs, John M. (2014): Synergy, redundancy, and multivariate information measures: an experimentalist's perspective. In: *Journal of computational neuroscience* 36 (2), S. 119–140. DOI: 10.1007/s10827-013-0458-4.
- Timmer, J.; Haussler, S.; Lauk, M.; Lucking, C.-H. (2000): Pathological tremors: Deterministic chaos or nonlinear stochastic oscillators? In: *Chaos (Woodbury, N.Y.)* 10 (1), S. 278–288. DOI: 10.1063/1.166494.
- Timmermann, Axel; An, Soon-Il; Kug, Jong-Seong; Jin, Fei-Fei; Cai, Wenju; Capotondi, Antonietta et al. (2018): El Niño-Southern Oscillation complexity. In: *Nature* 559 (7715), S. 535–545. DOI: 10.1038/s41586-018-0252-6.
- Tuckwell, Henry Clavering (1994): Stochastic processes in the neurosciences. 2nd printing. Philadelphia, Pa.: Soc. for Industrial and Applied Mathematics (Regional conference series in applied mathematics, 56).
- Turing, A. M. (1937): On Computable Numbers, with an Application to the Entscheidungsproblem. In: *Proceedings of the London Mathematical Society* s2-42 (1), S. 230–265. DOI: 10.1112/plms/s2-42.1.230.

- van Vugt, Marieke K.; Sederberg, Per B.; Kahana, Michael J. (2007): Comparison of spectral analysis methods for characterizing brain oscillations. In: *Journal of Neuroscience Methods* 162 (1-2), S. 49–63. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2006.12.004.
- Velarde, Osvaldo Matías; Mato, Germán; Dellavale, Damián (2017): Mechanisms for pattern specificity of deep-brain stimulation in Parkinson's disease. In: *PloS one* 12 (8), e0182884. DOI: 10.1371/journal.pone.0182884.
- Vicente, Raul; Wibral, Michael; Lindner, Michael; Pipa, Gordon (2011): Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. In: *Journal of computational neuroscience* 30 (1), S. 45–67. DOI: 10.1007/s10827-010-0262-3.
- Voges, Jürgen; Timmermann, Lars (2017): Tiefe Hirnstimulation. Grundlagen, Indikationen, Verfahren. Berlin/Boston: De Gruyter. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5144627>.
- Wallisch, Pascal (2014): MATLAB® for neuroscientists. An introduction to scientific computing in MATLAB®. 2. ed. Amsterdam: Elsevier.
- Weber, Immo; Florin, Esther; Papen, Michael von; Timmermann, Lars (2017): The influence of filtering and downsampling on the estimation of transfer entropy. In: *PloS one* 12 (11), e0188210. DOI: 10.1371/journal.pone.0188210.
- Weiß, Christel; Rzany, Berthold (2008): Basiswissen Medizinische Statistik. 4., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-71461-3>.
- Whitney, Hassler (1936): Differentiable Manifolds. In: *The Annals of Mathematics* 37 (3), S. 645. DOI: 10.2307/1968482.
- Wibral, Michael; Lizier, Joseph T.; Priesemann, Viola (2015): Bits from Brains for Biologically Inspired Computing. In: *Front. Robot. AI* 2 (5 Pt 1), S. 7. DOI: 10.3389/frobt.2015.00005.
- Wibral, Michael; Lizier, Joseph T.; Vögler, Sebastian; Priesemann, Viola; Galuske, Ralf (2014a): Local active information storage as a tool to understand distributed neural information processing. In: *Frontiers in neuroinformatics* 8, S. 1. DOI: 10.3389/fninf.2014.00001.
- Wibral, Michael; Pampu, Nicolae; Priesemann, Viola; Siebenhühner, Felix; Seiwert, Hannes; Lindner, Michael et al. (2013): Measuring information-transfer delays. In: *PloS one* 8 (2), e55809. DOI: 10.1371/journal.pone.0055809.

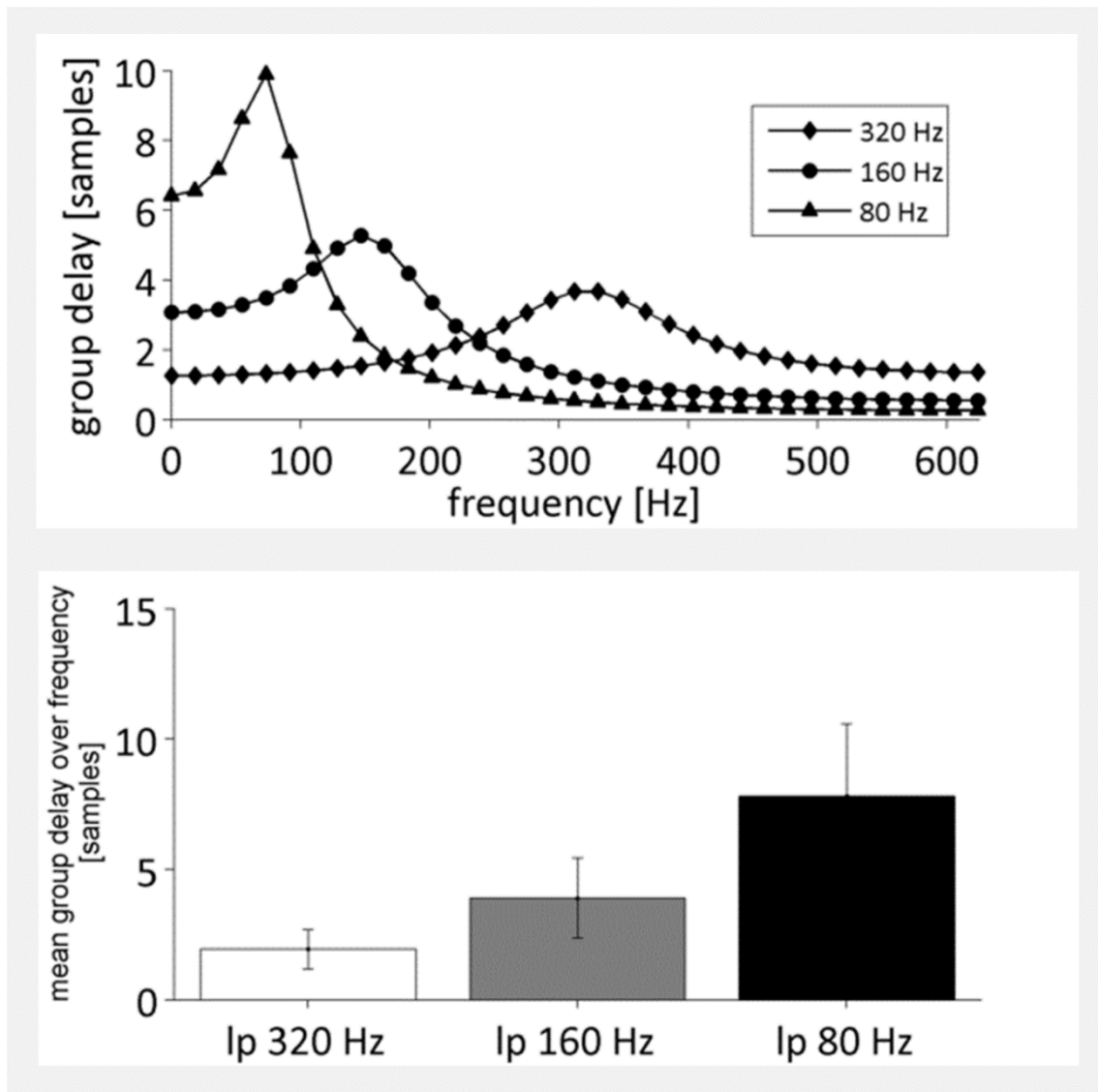
- 
- Wibral, Michael; Priesemann, Viola; Kay, Jim W.; Lizier, Joseph T.; Phillips, William A. (2017): Partial information decomposition as a unified approach to the specification of neural goal functions. In: *Brain and cognition* 112, S. 25–38. DOI: 10.1016/j.bandc.2015.09.004.
- Wibral, Michael; Vicente, Raul; Lizier, Joseph.T. (Hg.) (2014b): Directed Information Measures in Neuroscience: Springer.
- Wiener N. (1956): The theory of prediction. In: *Mod Math Eng.* (1), S. 125–139.
- Yousefi, Behnaz; Shin, Jaemin; Schumacher, Eric H.; Keilholz, Shella D. (2018): Quasi-periodic patterns of intrinsic brain activity in individuals and their relationship to global signal. In: *NeuroImage* 167, S. 297–308. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.043.



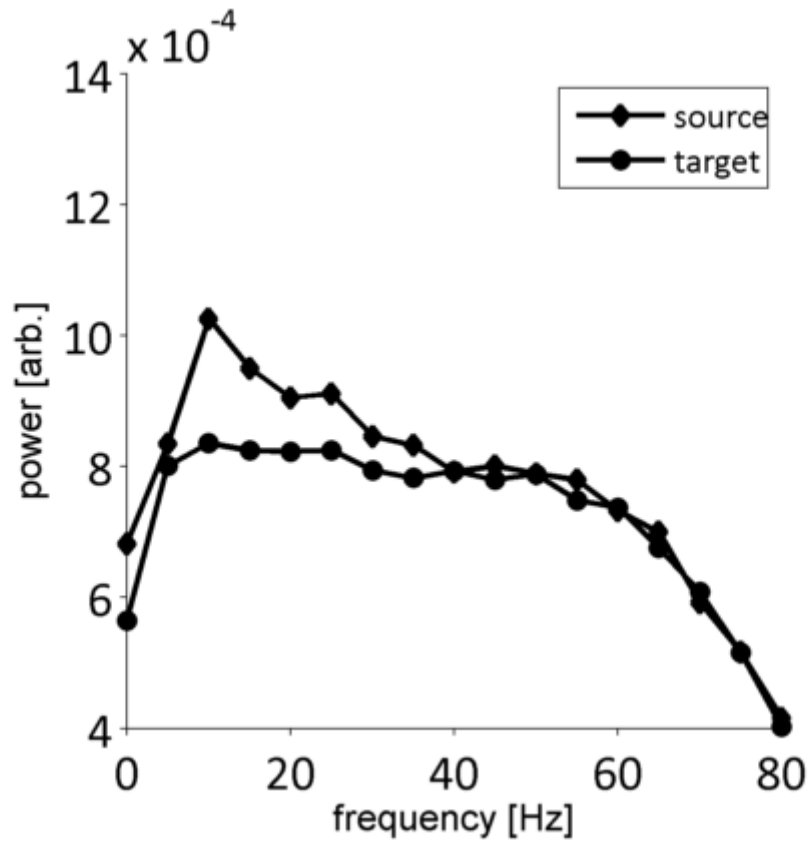
# Anhang

## a. Ergänzende Abbildungen

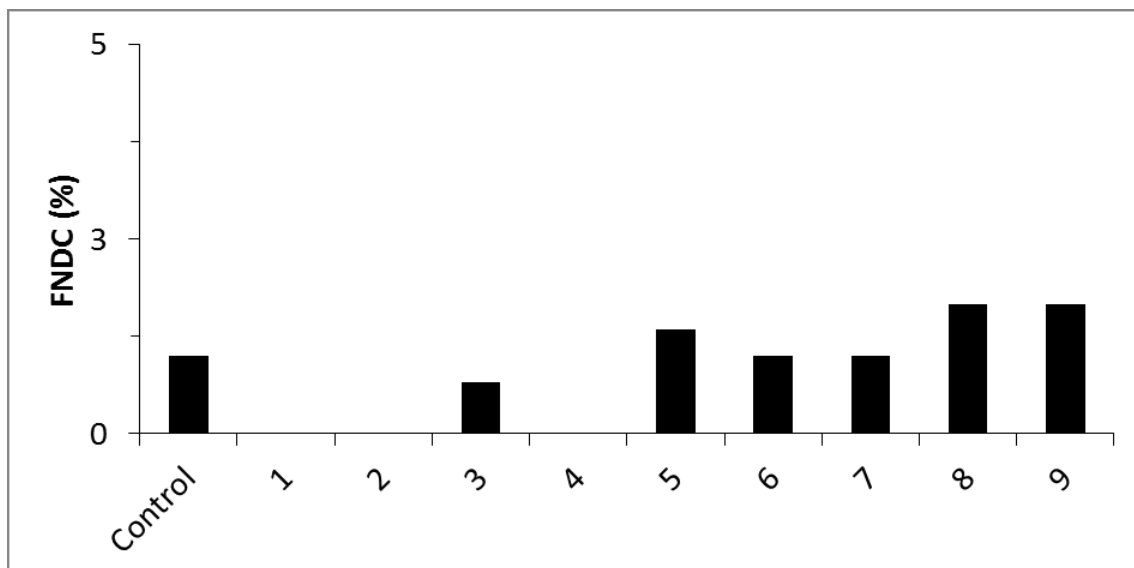
### a1. Kapitel 5



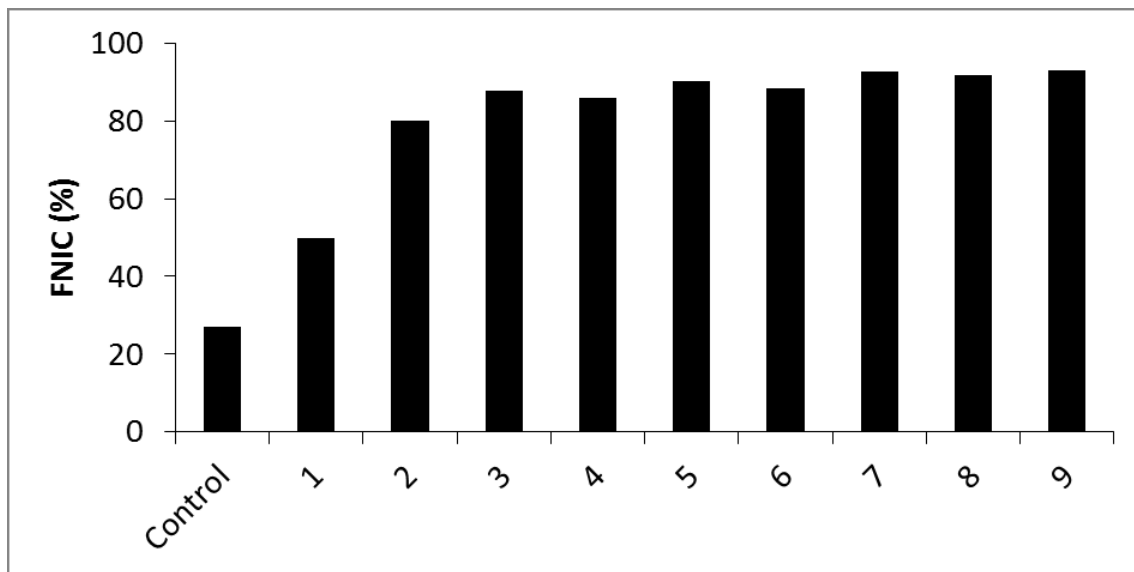
**Abbildung A 1: Gruppenlaufzeiten für verschiedene Frequenzen eines Tiefpass Butterworth Filters.** a) Gruppenlaufzeiten als Funktion der Frequenz für drei Tiefpass-Filter. b) Mittlere Gruppenlaufzeit für drei Tiefpass-Filter. Fehlerbalken zeigen Standardabweichung. lp: Tiefpass; group delay: Gruppenlaufzeit, frequency: Frequenz, mean group delay over frequency: mittlere Gruppenlaufzeit über Frequenz, samples: Datenpunkte.



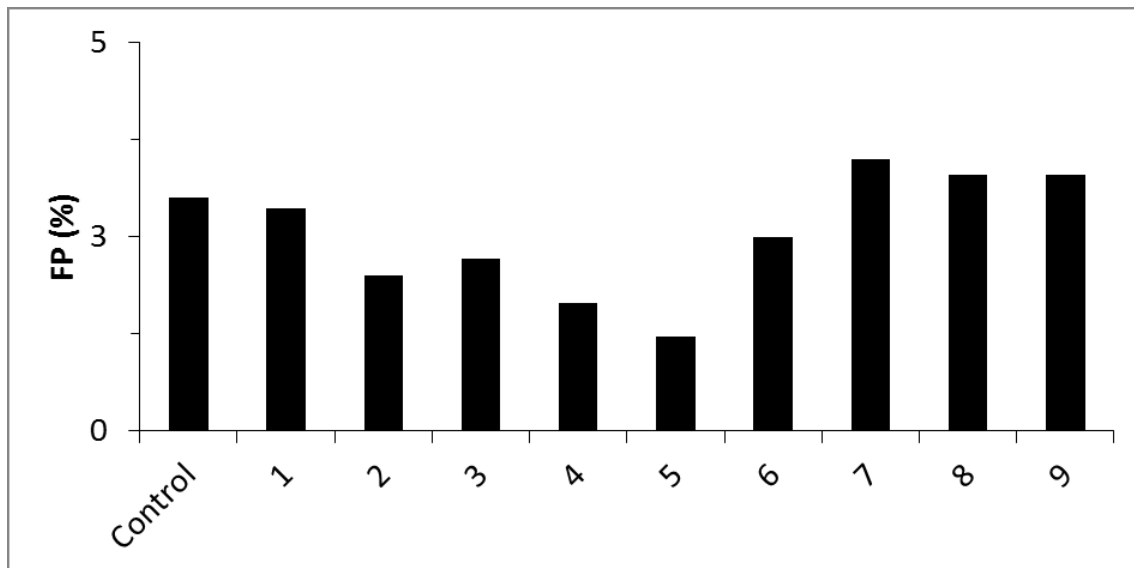
**Abbildung A 2: Gemittetes Frequenzspektrum der Kanäle 2 (Quelle) und 3 (Ziel) nach Anwendung eines 80 Hz Tiefpass-Filters über 20 x 100 Datensätze.** frequency: Frequenz, source: Quelle, target: Ziel.



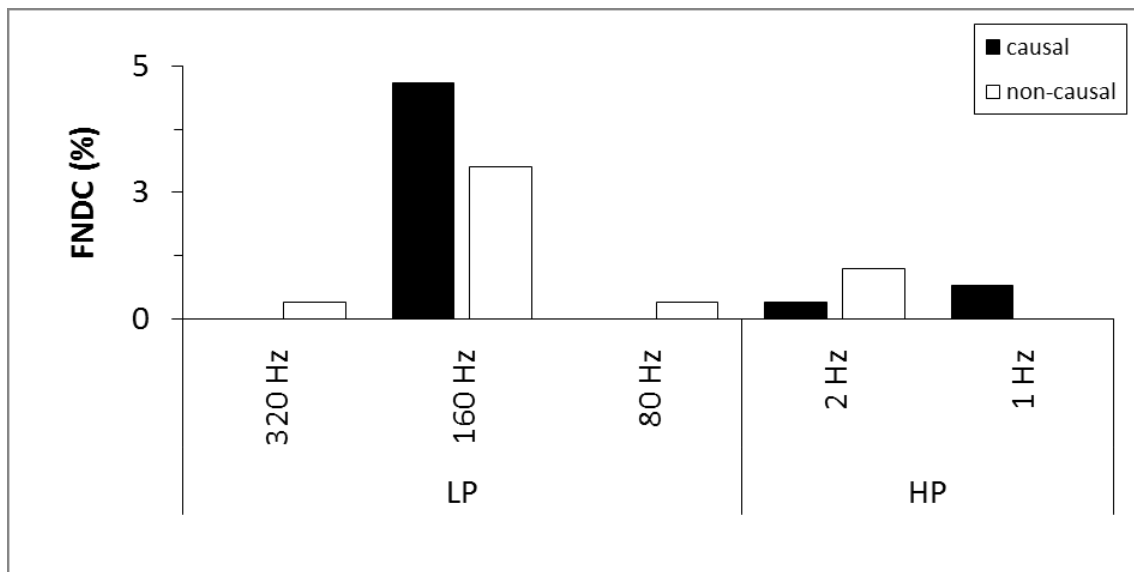
**Abbildung A 3: FNDC beim Kus-Modell als Funktion der Filterordnung eines 80 Hz kausalen Tiefpass Butterworth Filters.** Control: Kontrollgruppe.



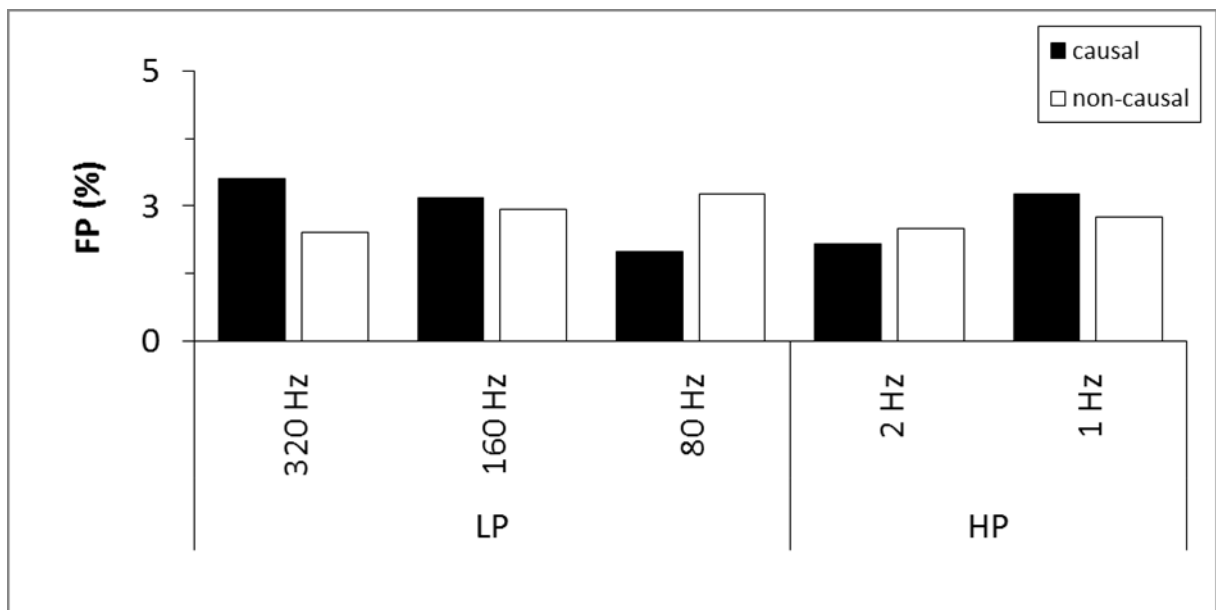
**Abbildung A 4: FNIC beim Kus-Modell als Funktion der Filterordnung eines 80 Hz kausalen Tiefpass Butterworth Filters. Control: Kontrollgruppe.**



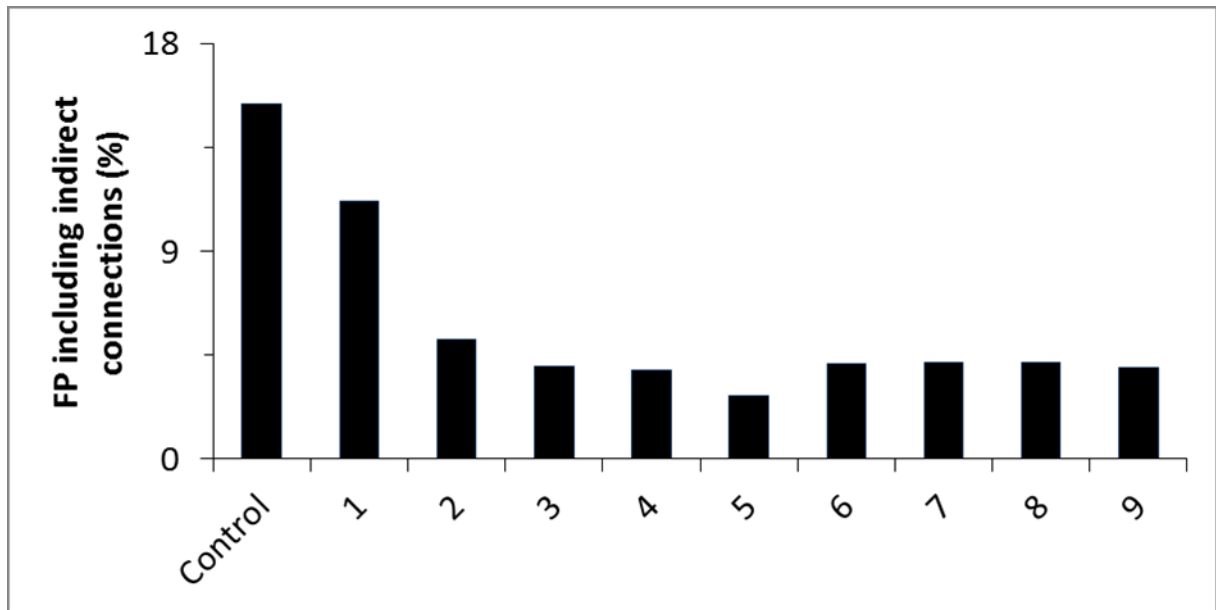
**Abbildung A 5: FP beim Kus-Modell als Funktion der Filterordnung eines 80 Hz kausalen Tiefpass Butterworth Filters. Control: Kontrollgruppe.**



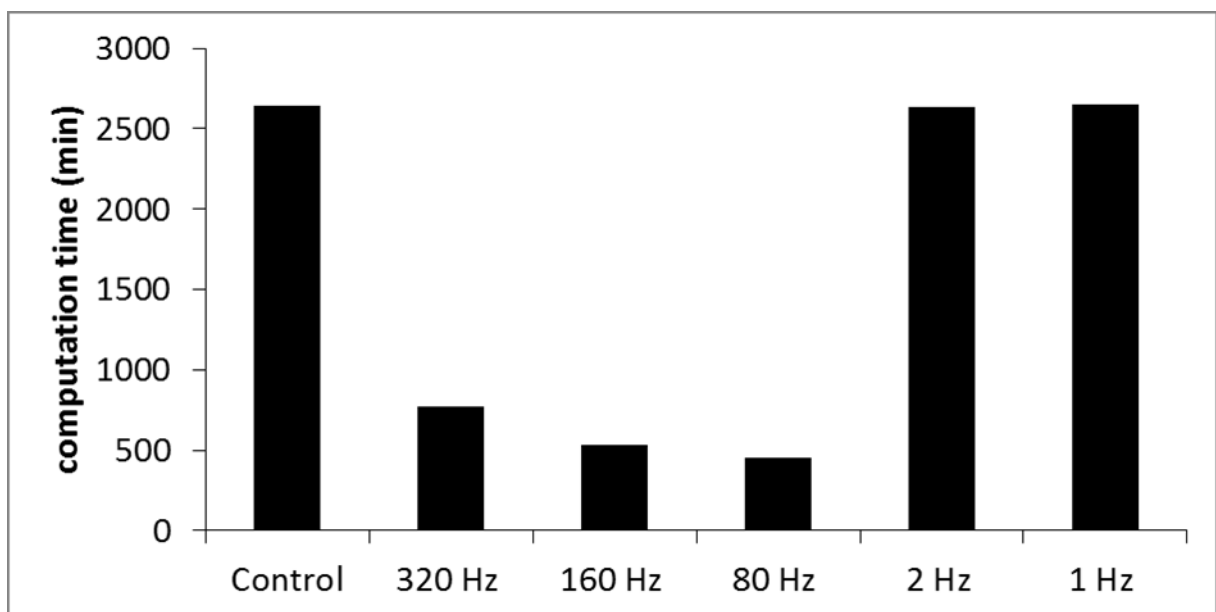
**Abbildung A 6: Vergleich der FNDC zwischen kausalen und akausalen Butterworth Filter beim Kus-Modell.** causal: kausaler Filter, non-causal: akausaler Filter, LP: Tiefpass-Filter, HP: Hochpass-Filter.



**Abbildung A 7: Vergleich der FP zwischen kausalen und akausalen Butterworth Filter beim Kus-Modell.** causal: kausaler Filter, non-causal: akausaler Filter, LP: Tiefpass-Filter, HP: Hochpass-Filter.



**Abbildung A 8: FP des Kus-Modells inklusive FNIC als Funktion der Filterordnung eines 80 Hz Tiefpass-Filters. Control: Kontrollgruppe.**



**Abbildung A 9: Rechenzeit für 100 Datensätze mit je 20 Trials des Kus-Modells, nach unterschiedlichen Filterapplikationen. Für alle Analysen wurde zwei Dell Precision Tower 7910 XCTO mit je zwei Intel Xeon Prozessoren E5-2670 v3 (12 Kerne, 30 MB Cache, 2,3 GHz) und 64 GB RAM verwendet. Control: Kontrollgruppe.**

## **b. Ergänzende Tabellen**

### *b1. Kapitel 4*

Sämtliche Parameter, Standardwerte und implementierte Methoden sind der Anleitung der Toolbox unter: <http://nolitia.com/download.html> zu entnehmen.

### *b2. Kapitel 6*

**Tabelle A 1: Vollständige Patienteninformationen**

ID	Geschlecht	Alter	Seite der Aufnahme	# Trajektorien	Dauer der Erkrankung [Jahre]	UPDRS ON
1	W	70	STN (L)	4	13	17
2	M	58	STN (L)	5	9	43
3	W	58	STN (L)	5	14	14
4	W	64	STN (L/R)	5/3	20	21
5	M	61	STN (L/R)	5/3	10	23
6	M	57	STN (L)	5	3	13
7	M	62	STN (L)	3	12	24
8	M	63	STN (L)	3	9	25
9	W	66	STN (L)	4	14	27
10	W	66	STN (L)	5	18	29
11	W	44	STN (L)	4	6	9
12	M	70	STN (L/R)	5/5	17	25
13	M	74	STN (L)	5	17	18
14	M	65	STN (R)	4	10	27
15	M	73	STN (L)	3	18	20
16	M	69	STN (L)	4	18	20
17	W	46	STN (L)	5	5	7
18	M	41	STN (R)	5	4	35
19	W	71	STN (L/R)	5/5	10	14

## Anhang

ID	UPDRS OFF	UPDRS Diff.	ON: 18 Sprache	ON: 19 Gesichtsausdruck	ON: 20 Ruhetremor Kopf	ON: 20 Tremor rechte Hand
1	32	15	1	0	0	0
2	54	11	1	1	0	0
3	41,5	28	1	2	0	1
4	64	43	2	2	0	0
5	35	12	1	1	0	1
6	32,5	20				
7	60	36	0	1	0	0
8	62	37	1	1	0	0
9	37	10	0	2	0	1
10	58	29	1	2	0	0
11	31	22	0	1	0	0
12	43	18	1	2	0	0
13	38	20	1	2	0	0
14	42	15				
15	50	30	0	0	0	0
16	32	12				
17	27	20	1	1	0	0
18	59	24	0	1	0	1
19	40	26	1	1	0	0

## Anhang

ID	ON: 20 Tremor linke Hand	ON: 20 Tremor rechter Fuß	ON: 20 Tremor linker Fuß	ON: 21 Aktionstremor rechts	ON: 21 Aktionstremor links	ON: 22 Rigor Nacken
1	0	0	0	0	1	0
2	2	0	1	0	1	0
3	0	0	0	2	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	1	0
6						
7	0	0	0	0	0	1
8	1	0	1	0	0	1
9	0	0	0	1	1	0
10	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	1
12	0	0	0	0	0	1
13	0	0	0	0	0	1
14						
15	0	0	0	0	0	1
16						
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	3	1	1
19	0	0	0	0	0	0



## Anhang

ID	ON: 22 Rigor rechte obere Extremität	ON: 22 Rigor linke obere Extremität	ON: 22 Rigor rechte untere Extremität	ON: 22 Rigor linke untere Extremität	ON: 23 Fingertippen rechts	ON: 23 Fingertippen links
1	0	0	0	1	1	1
2	1	2	0	1	3	3
3	0	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	1	1
5	1	1	1	1	1	1
6						
7	1	2	2	2	1	2
8	1	1	1	2	1	2
9	1	1	1	0	1	1
10	1	2	1	2	2	1
11	1	0	0	0	0	1
12	1	1	0	0	3	2
13	1	0	1	0	1	1
14						
15	1	0	1	0	1	2
16						
17	0	0	0	0	1	2
18	2	2	0	1	3	2
19	0	0	0	0	1	1

## Anhang

ID	ON: 24 Hand schließen rechts	ON: 24 Hand schließen links	ON: 25 Hand Pro/Supi rechts	ON: 25 Hand Pro/Supi links	ON: 26 Agilität Bein rechts	ON: 26 Agilität Bein links
1	1	1	1	3	1	1
2	1	4	2	4	2	1
3	1	1	1	0	1	0
4	1	1	1	2	2	2
5	1	1	3	4	0	0
6						
7	0	2	1	2	1	1
8	1	1	0	1	1	1
9	0,5	2	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	2
11	0	0	0	1	0	0
12	2	2	1	1	1	1
13	1	1	2	2	0	0
14						
15	1	1	3	2	0	1
16						
17	1	1	0	0	0	0
18	2	2	3	1	3	2
19	1	1	2	2	1	2

## Anhang

ID	ON: 27 Vom Stuhl erheben	ON: 28 Haltung	ON: 29 Gangbild	ON: 30 Posturale Stabilität	ON: 31 Bradykinesie des Körpers	OFF: 18 Sprache
1	0	1	1	1	1	1
2	1	3	2	3	3	1
3	0	1	1	1	0	2
4	0	1	1	3	1	3
5	0	1	0	1	1	2
6						0
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	2	2	1	2
9	2	1	1	2	3	0
10	2	2	2	2	2	2
11	0	1	1	1	1	1
12	0	2	1	1	2	1
13	0	2	0	1	1	3
14						
15	0	2	1	1	2	0
16						
17	0	0	0	0	0	2
18	0	1	1	1	2	0
19	0	1	0	0	0	2

## Anhang

ID	OFF: 19 Gesichtsausdruck	OFF: 20 Ruhetremor Kopf	OFF: 20 Tremor rechte Hand	OFF: 20 Tremor linke Hand	OFF: 20 Tremor rechter Fuß	OFF: 20 Tremor linker Fuß
1	1	0	0	0	0	0
2	2	0	0	3	0	1
3	3	0	1	0	0	0
4	3	0	1	0	0	1
5	1	0	2	1	1	0
6	2	0	0	0	0	0
7	3	0	0	2	0	0
8	2	0	1	2	1	2
9	3	0	1	0	0	0
10	2	0	2	3	2	2
11	2	0	0	0	0	0
12	3	0	0	0	0	0
13	3	0	0	0	0	0
14		0	1	0	0	0
15	2	0	0	0	0	0
16		0	0	0	0	0
17	1	0	0	0	0	0
18	2	1	3	1	0	0
19	2	1	1	1	2	1

## Anhang

ID	OFF: 21 Aktionstremor rechts	OFF: 21 Aktionstremor links	OFF: 22 Rigor Nacken	OFF: 22 Rigor rechte obere Extremität	OFF: 22 Rigor linke obere Extremität	OFF: 22 Rigor rechte untere Extremität
1	1	1	0	0	2	0
2	1	2	1	1	2	1
3	2	1	0	2,5	2	0
4	1	3	2	2	1	1
5	1	1	1	2	1	1
6	0	0	1	0,5	1	1
7	0	1	3	3	4	4
8	0	0	2	2	3	2
9	1	1	0	1	2	1
10	0	1	1	1	2	1
11	0	0	2	3	2	2
12	2	2	3	3	3	3
13	1	1	2	2	1	1
14	1	1	2	2	2	2
15	1	1	2	2	2	2
16	0	1	1	1	1	0
17	0	0	1	2	2	0
18	3	2	1	3	1	3
19	0	0	1	1	2	1

## Anhang

ID	OFF: 22 Rigor linke untere Extremität	OFF: 23 Fingertippen rechts	OFF: 23 Fingertippen links	OFF: 24 Hand schließen rechts	OFF: 24 Hand schließen links	OFF: 25 Hand Pro/Supi rechts
1	2	1	2	2	2	2
2	2	3	4	1	3	3
3	0	3	2	4	3	2
4	1	4	4	3	3	3
5	2	1	2	1	2	3
6	1	3	3	3	4	1
7	3	1	3	0	3	1
8	4	2	3	2	3	1
9	0	2	2	3	3	2
10	2	3	2	2	2	2
11	2	2	2	0	0	0
12	2	3	3	2	2	3
13	0	2	2	2	1	2
14	1	3	3	3	3	4
15	2	2	3	2	2	3
16	0	3	4	3	3	2
17	0	2	1	2	2	2
18	3	3	3	3	3	3
19	3	2	2	1	2	2

## Anhang

ID	OFF: 25 Hand Pro/Supi links	OFF: 26 Agilität Bein rechts	OFF: 26 Agilität Bein links	OFF: 27 Vom Stuhl erheben	OFF: 28 Haltung	OFF: 29 Gangbild
1	2	1	1	0	2	2
2	4	2	2	2	3	3
3	1	2	1	1	2	2
4	4	4	4	3	3	3
5	4	0	0	0	1	1
6	2	0	1	0	3	3
7	3	4	4	4	3	4
8	3	3	4	4	3	4
9	2	1	1	2	1	2
10	3	2	4	4	3	4
11	2	1	1	0	2	2
12	3	1	1	1	4	3
13	2	2	2	1	2	2
14	3	4	4	4	3	3
15	4	2	3	3	3	3
16	3	2	3	0	1	1
17	3	0	1	0	1	2
18	3	4	3	1	2	2
19	2	1	2	1	2	2

ID	OFF: 31 Bradykinesie des Körpers
1	3
2	4
3	2
4	4
5	2
6	3
7	2
8	3
9	3
10	3
11	3
12	3
13	2
14	4
15	3
16	2
17	2
18	3
19	2



***c. Lebenslauf***





***d. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen***

Meine akademischen Lehrenden in Rostock waren:

- PD. Dr. rer. nat. Sibylle Abarzua
- Prof. Dr. rer. nat. Hubert Bahl
- PD Dr. rer. nat. Ralf Bastrop
- Prof. Dr. rer. nat. Hermann Bauwe
- Dr. rer. nat. Eckard Bich
- PD. Dr. rer. nat. Andreas Bick
- Prof. Dr. rer. nat. Armin Borner
- Prof. Dr. rer. nat. Jan Gimsa
- Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Gimsa
- Prof. Dr. rer. nat. Martin Hagemann
- Prof. Dr. rer. nat. Uwe Hamann
- PD Dr. med. Christoph Hemmer
- Prof. Dr. rer. nat. Renate Horn
- Dr. rer. nat. Thomas Hübner
- Prof. Dr. rer. nat. Ulf Karsten
- Prof. em. Dr. rer. nat. Ragnar Kinzelbach
- Prof. Dr. rer. nat. Martin Köckerling
- Prof. em. Dr. rer. nat. Rainer Kranold
- Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Manteuffel
- Dr. med. Eilhard Mix
- Dr. rer. nat. Johannes Nauenburg
- Prof. Dr. rer. nat. Birgit Piechulla
- Prof. Dr. rer. nat. Stefan Porembski
- Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger
- Prof. Dr. rer. nat. Stefan Richter
- Dr. rer. nat. Paul Eberhard Rudolph
- Prof. Dr. rer. nat. Reinhard Schröder
- PD. Dr. rer. nat. Jens Vanselow
- PD. Dr. rer. nat. Christian Wirkner

## Anhang

---

- Prof. em. Dr. rer. nat. Dieter G. Weiss

Meine akademischen Lehrenden in Köln waren:

- Prof. Dr. med. Lars Timmermann

Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren:

- Prof. Dr. med. Lars Timmermann

**e. Danksagung**

Zunächst mochte ich mich bei Prof. Timmermann bedanken, der mich über die Jahre mit Rat und Tat unterstützt hat und mir die Möglichkeit gab, mich selbstständig meinen eigenen Forschungsinteressen zu widmen und mich in meiner Arbeit selbst zu verwirklichen.

Weiterhin möchte ich Prof. Esther Florin und Dr. Michael von Papen danken, die meinen Forschungsvorhaben stets mit der nötigen Kritik begegneten.

Ich danke Carina Oehr, dass sie mir in stressigen Zeiten immer den Rücken freihielt, sowie meinen ehemaligen Kölner Kollegen Dr. Fabienne Jung, Dr. Till Dembek und Jeyathevy Sukiban für die nette Zusammenarbeit.

Schließlich danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

***f. Ehrenwörtliche Erklärung***